

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre CHASSAGNE

Né le 12 janvier 1912, à Epinal (Vosges)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Morphologie et rôle
physio-pathologiques
du thymus

(Tumeurs exceptées)

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER .	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD ...	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.
DELARUE ...	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.).	Physique.
DESOILLE ...	Médecine légale.
DIGONNET ..	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE.....	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BREN- TANO.....	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD ...	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER- VILLARS ...	Anatomie pathologique.
N.....	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENEGRE	Pathologie médicale.
M ^{lle} J. LÉVY..	Pharmacologie.
MARCHAL ...	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ..	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAIL- LIS	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN....	Anatomie pathologique.

MM.

	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ..	Obstétrique.
NEVEU- LEMAIRE ..	Parasitologie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
VAUDESCAL .	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		BROCC.	
CATHALA		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHEVALLIER		DE GAUDART	
DONZELOT.		D'ALLAINES.	
DUVOIR.		FEY.	
GASTINEL		LEVEUF.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
MOREAU		MOURE.	
LIAN.		QUÉNU.	
SÉZARY.			
MM.			
ECALLE.	} Clinique obstétricale.		
METZGER.			
PORTES.			
VIGNES.			

V. — CHARGES DE COURS

MM.		
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.	
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.	
N... ..	Stomatologie.	
WEIL-HALLÉ	Puériculture.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LOEPER

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND TURPIN

Professeur Agrégé à la Faculté

Médecin de l'Hôpital Hérol

108727

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANTONIN CLERC

Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ LEMAIRE

Professeur agrégé à la Faculté

Médecin de la Salpêtrière

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX

A MES AMIS ET COLLEGUES D'INTERNAT

INTRODUCTION

Si l'on passe en revue les différentes recherches suscitées par l'étude des fonctions thymiques, on ne peut pas ne pas être frappé à la fois de leur abondance et des résultats contradictoires ou décevants auxquels elles ont abouti. La raison de ces échecs tient sans doute à la nature même du thymus. Cet organe se classe en effet parmi les plus sensibles de l'organisme aussi bien aux influences extérieures qu'aux modifications qu'entraîne la croissance de l'enfant ou aux troubles endocriniens qui peuvent survenir chez l'adulte. Dans ces différents cas, les réactions thymiques sont variables. Elles peuvent pratiquement se résumer à deux, hypertrophie ou atrophie. Mais le fait intéressant et assez particulier est le caractère transitoire de telles modifications qui peuvent cesser si les troubles généraux concomittants s'amendent. De cette concordance sont nées de nombreuses hypothèses sur les fonctions thymiques et certains y ont vu le *primum movens* des manifestations physiologiques ou pathologiques atteignant l'organisme tout entier. D'autres, au contraire, pensent que la réaction thymique constitue une conséquence et non un facteur étiologique. Aussi, l'unanimité n'est-elle pas faite sur la place à réserver au thymus, glande endocrine véritable ou organe moins nettement différencié. Si, de ces considérations d'ordre général, on passe à une étude plus systématique de chacune des fonctions attribuées au thymus, les mêmes contradictions, les mêmes incertitudes se font jour.

Nous nous étions proposé de préciser quelques-uns de ces résultats tant du point de vue clinique que du point de vue expérimental. Un certain nombre des faits qui sont rapportés

dans ce travail était déjà acquis quand la guerre est venue interrompre nos recherches. A notre retour nous n'avons pu malheureusement poursuivre cette étude comme nous en avions l'intention. Nous avons été obligé de réduire ce travail à des proportions plus modestes et de laisser de côté un grand nombre de problèmes que nous aurions voulu aborder, par exemple celui des tumeurs thymiques. Ainsi, n'avons-nous envisagé l'étude du thymus que sous trois angles principaux :

— du point de vue expérimental, nous avons étudié les effets de la thymectomie et de l'hyperthymisation sur la croissance et le développement génital;

— du point de vue clinique, nous nous sommes attaché à l'étude des modifications thymiques au cours de la croissance normale et pathologique de l'enfant;

— dans la dernière partie, nous avons abordé l'étude des synergies fonctionnelles de la glande. Malheureusement, les circonstances ne nous ont pas permis de la poursuivre du point de vue expérimental et clinique comme nous l'aurions voulu. Il s'agira donc surtout d'une mise au point de nos connaissances actuelles.



Au seuil de ce travail, nous devons remplir un devoir de reconnaissance envers tous les Maîtres qui nous ont accueilli auprès d'eux pendant nos études médicales et notre internat.

Nous avons eu l'honneur d'être l'externe, puis l'interne de M. le Professeur Maurice LOEPER. Nous avons bénéficié dans son service de son enseignement d'une si grande variété et d'un constant agrément où de l'observation clinique quotidienne naissent, par la découverte du substratum chimique des symptômes, des conceptions physio-pathologiques originales et étendues. La bienveillance dont il ne s'est jamais départi à notre égard a toujours été pour nous d'un précieux secours. Nous le prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond et respectueux attachement, en même temps que nos très vifs remerciements pour

l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre Jury de thèse.

Nous n'avons passé, aux côtés de notre Maître, M. le Professeur Agrégé TURPIN, qu'un temps trop court à notre gré. C'est lui qui a orienté nos recherches et nous a fourni le matériel expérimental et clinique indispensable à leur poursuite. Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre gratitude pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour l'accueil si amical qu'il nous a toujours réservé.

M. le Professeur CLERC nous a fait bénéficier de son expérience clinique et cardiologique si complète. L'année passée à ses côtés a marqué d'une trace profonde le cours de notre internat. Nous lui adressons ici nos respectueux remerciements et l'assurance de notre complet dévouement.

M. le Professeur Agrégé A. LEMAIRE nous a, trop rarement à notre gré, fait apprécier son enseignement clinique toujours si instructif et ces discussions au lit du malade pleines de rigueur et de pertinence. Nous l'en remercions bien vivement et le prions de croire à notre entier et fidèle attachement.

Nous voudrions citer encore tous ceux qui de près ou de loin se sont intéressés à nous. En nous excusant de ne pouvoir le faire pour chacun d'eux, nous adressons l'hommage de notre reconnaissance aux Professeurs CUNÉO, LEREBoullet, SERGENT; aux Professeurs Agrégés E. BERNARD, R. GARCIN, J. LENÈGRE, P. MOLLARET, M. MOUQUIN, P. SOULIÉ; aux Docteurs R. DEGOS, A. LAMBLING, F.-P. MERKLEN, M. PERRAULT, S. DE SÈZE, médecins des Hôpitaux; aux Docteurs J. BERGER, L. CHEVRIER et M. ROBINEAU, chirurgien et chirurgiens honoraires des Hôpitaux. Tous ont droit à notre particulière gratitude.

Mars 1941.

CHAPITRE I

DONNÉES ANATOMIQUES, HISTOLOGIQUES ET EMBRYOGÉNÉTIQUES

L'exposé qui va suivre est volontairement schématique. Il nous a cependant semblé utile, avant d'aborder l'étude des fonctions thymiques, de grouper un certain nombre de données anatomiques, histologiques et embryogénétiques, nécessaires à la compréhension des réactions du thymus dans les divers états pathologiques et de ses synergies fonctionnelles.

I. - DONNEES ANATOMIQUES

Le thymus est un organe dont l'évolution est particulière. Surtout volumineux chez l'enfant, il subit une poussée d'augmentation à la période pubertaire, puis son volume décroît. Il ne disparaît cependant jamais complètement chez l'adulte. Il constitue le corps rétro-sternal de Waldeyer et il est susceptible de reviviscence dans certaines conditions. De même son atrophie post-pubérale peut être retardée. Toutes ces notions seront développées plus loin quand nous étudierons l'état du thymus au cours de la croissance.

Si l'on considère, du point de vue anatomique, le thymus du jeune enfant, on peut le décrire comme un organe habituellement cervico-thoracique (80 % des cas), plus rarement

uniquement thoracique. Il est contenu dans une capsule fibreuse assez lâche. Classiquement, elle ne contracte avec lui que quelques adhérences et serait aisément clivable. Certains chirurgiens (Leriche) la croient au contraire solidaire du thymus, « comme le rein l'est de sa capsule ».

Libéré de cette enveloppe, le thymus apparaît sous forme d'un organe glandulaire, d'aspect rosé, de consistance molle.

Sur les différents thymus de nourrissons, dont nous avons pu pratiquer l'autopsie, nous avons remarqué une grande variabilité de forme. Mais habituellement on peut distinguer 2 lobes. Le lobe droit est sous-jacent au lobe gauche. Il a souvent une forme plus quadrangulaire et apparaît plus épais. Le lobe gauche au contraire est allongé et son extrémité supérieure amincie en une véritable corne thymique remonte vers l'articulation sterno-claviculaire et la déborde souvent chez le nourrisson de 1 cm. à 1 cm. et demi. En général à ces deux lobes principaux s'ajoutent quelques lobules accessoires plus ou moins adhérents aux lobes principaux.

Le thymus et sa capsule sont contenus dans une loge thymique et contractent de ce fait certains rapports importants.

a) En avant la paroi est constituée de la superficie à la profondeur par :

— le plastron sterno-costal doublé en haut par une lame fibreuse qui fait partie de l'aponévrose cervicale moyenne qu'elle prolonge, et en bas par le ligament sterno-péricardique supérieur ;

— les insertions des muscles sous-hyoïdiens,

— les vaisseaux mammaires internes un peu en dehors des articulations chondro-sternales.

La partie latérale de la face antérieure répond à la plèvre et au poumon. La languette marginale antérieure déborde plus ou moins sur le lobe droit et le lobe gauche.

La capsule adhère au plastron sterno-costal mais en est séparée par une couche cellulaire.

b) Latéralement le thymus répond au paquet vasculo-nerveux du cou et à la plèvre médiastine. Le phrénique droit est

un peu en retrait sur la glande, le phrénique gauche est accolé au bord latéral du thymus près de sa face postérieure.

c) En arrière :

— en bas le thymus répond au cœur et au péricarde auquel il adhère. Il atteint en général chez le nourrisson la partie moyenne du ventricule droit.

— en haut il répond à l'aorte ascendante.

— plus haut encore il est en rapport avec le tronc veineux brachio-céphalique gauche qui marque son empreinte sur la face postérieure et sépare le thymus du tronc brachio-céphalique artériel, de la carotide primitive gauche et de la trachée. Cette situation pré-veineuse du thymus est celle qui est la plus habituelle. Cependant on peut dans certains cas observer une situation rétro-veineuse le tronc brachio-céphalique passant intégralement en avant. Cette disposition est rare. Le tronc brachio-céphalique peut aussi passer en avant d'un lobe ou à travers la partie supérieure (Lucien et Guibal). Ces dispositions ont été incriminées dans le rôle pathologique joué par le thymus chez le nourrisson (trouble de la circulation encéphalique).

d) En haut, l'extrémité supérieure du thymus atteint l'orifice supérieur du thorax au niveau de la portion rétrécie qui constitue entre le manubrium sternal et la trachée l'espace critique de Grawitz. Chez le nourrisson, la corne thymique gauche remonte même plus haut et sur plusieurs dissections nous l'avons vue se rapprocher du corps thyroïde pour n'en être séparée que de quelques millimètres.

e) En bas, le lobe thymique gauche descend habituellement plus bas que le droit. Sur les thymus que nous avons examinés la disposition inverse était la règle. L'extrémité du lobe droit recouvrait la moitié supérieure du ventricule droit s'étendant jusqu'au niveau du 4^e cartilage costal.

Nous avons décrit la capsule thymique et sa loge comme il est classique. Mais du point de vue chirurgical il faut savoir que d'une part la capsule thymique fait corps avec la glande et qu'on l'enlève avec elle ; d'autre part que la loge n'est

pas une cavité rigide, elle disparaît dès que le thymus est enlevé (Leriche). Les vrais supports du thymus sont les paquets vasculaires.

VAISSEAUX DU THYMUS.

Artères. — *a)* en cas de thymus uniquement thoracique, elles naissent des vaisseaux mammaires internes. Bilatérales, elles abordent le thymus par sa face latérale. Rarement la glande reçoit quelques vaisseaux des artères péricardiques.

b) en cas de thymus cervico-thoracique, on trouve :

— une artère thymique isthmique centrale qui peut venir aussi bien du tronc brachio-céphalique, que des carotides ou de la crosse de l'aorte;

— des artères thymiques supérieures et latérales qui naissent de l'anastomose des thyroïdiennes inférieures. On sait que cette anastomose assure également la vascularisation de la parathyroïde inférieure;

— quand la thyroïdienne moyenne de Neubauer existe, elle envoie une branche au thymus.

Veines. — De fins rameaux suivent les artères et se collectent en 2 ou 3 gros troncs qui apparaissent sur la face postérieure et se jettent à droite à la jonction des deux troncs veineux brachio-céphaliques, à gauche à la face antérieure du tronc brachio-céphalique gauche.

Lymphatiques. — Ils sont mal connus et tributaires des mammaires internes et des médiastinaux antérieurs.

Nerfs. — Le thymus est innervé chez l'homme par le segment cervical du sympathique et par le vague, soit directement, soit par l'intermédiaire des nerfs cardiaques supérieur du X, moyen et inférieur du sympathique, soit plus rarement par le récurrent et les rameaux pulmonaires du vague. D'autres nerfs naissent du phrénique gauche et de l'anastomose phrénico-stellaire. Ces nerfs forment un plexus capsulaire constant à gauche, ils suivent un trajet indépendant des vaisseaux et pénètrent la glande par sa face profonde. On

peut remarquer que le thymus est tributaire en grande partie des nerfs destinés à fournir le plexus cardiaque. (Cordier et Coulouma).

II. - DONNÉES HISTOLOGIQUES

Sur une coupe, le thymus apparaît comme formé par un certain nombre de champs polygonaux plus ou moins séparés par des expansions de la capsule. Ce sont les grains thymiques. Si on examine chaque grain à un plus fort grossissement on y distingue 2 zones, une zone corticale sombre où les noyaux cellulaires sont serrés et une zone médullaire plus claire. Toutes deux comprennent un réticulum identique, contenant des formations cellulaires différentes suivant la zone.

Le réticulum thymique est une charpente, une trame faite de cellules à gros noyaux clairs et irréguliers, plus ou moins anastomosées par leurs prolongements. Ce réticulum est d'origine épithéliale comme le montrent ses possibilités de transformation en un tissu typiquement épithélial sous la vitrée qui délimite à la périphérie le grain thymique (couche marginale externe). Malgré cette origine, il est capable d'édifier des fibrilles semblables comme aspect et signification, sinon comme constitution, aux fibrilles collagènes que contient le réticulum des ganglions lymphatiques.

Dans les mailles du réticulum on voit, surtout au niveau de la zone corticale, des cellules petites et serrées, analogues morphologiquement aux lymphocytes : ce sont les thymocytes ou petites cellules thymiques.

Elles sont constituées par un noyau de 7 μ en moyenne, de forme sphérique, d'aspect dense. Il est entouré par une mince auréole protoplasmique basophile.

Dans la zone corticale, les thymocytes sont fréquemment en mitoses et cette zone constitue une véritable couronne germinative. C'est la zone active de multiplication cellulaire.

Dans la médullaire, au contraire, les thymocytes sont peu nombreux, de taille plus grande, et ressemblent davantage à

des mononucléaires. A côté des thymocytes on peut rencontrer des éléments sanguins (leucocytes polynucléaires, éosinophiles à granulations plus ou moins fines) et médullaires (myélocytes granuleux).

La médullaire contient en outre des formations spéciales découvertes par Hassall en 1846 et qui portent son nom. Ce sont des corpuscules arrondis, constitués par des cellules épithélioïdes imbriquées en bulbe d'oignon. Très souvent, ils prennent l'aspect de dégénérescence centrale kystique et contiennent des débris cellulaires ou chimiques (cholestérine, kératine, sels calcaires). Ils peuvent dans certains cas être très volumineux. Ils sont particuliers aux mammifères, plus rares chez les oiseaux, ils manquent chez les poissons et les batraciens. Ils sont considérés par la plupart des auteurs comme caractéristiques du thymus bien qu'on ait pu les retrouver exceptionnellement dans des formations lymphoïdes (amygdale de Luschka, formations lymphoïdes du tube digestif).

On rencontre encore dans la médullaire des cellules épithélioïdes ou myoïdes rondes, éléments arrondis, acidophiles, à protoplasme granuleux, tantôt isolées, tantôt en amas, présentant parfois un aspect de striation concentrique; des cellules myoïdes allongées ou rhabdomyoïdes, striées transversalement comme les cellules musculaires, spéciales aux oiseaux et aux vertébrés inférieurs.

Enfin, on trouve parfois, surtout sur les thymus involués, des cellules volumineuses, de type plasmodial, à noyaux multiples, et des kystes à revêtement épithélial cubique.

VALEUR HISTOLOGIQUE DES ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DU THYMUS.

Le réticulum doit être considéré comme faisant partie du vaste système réticulo-endothélial d'Aschoff. Cette opinion est principalement basée sur ses réactions aux colorations vitales et son pouvoir antixénique et phagocytaire. Il le partagerait avec la capsule thymique elle-même pour Argaud et Pesque.

Le thymocyte qui a l'aspect d'un lymphocyte doit-il être considéré comme en ayant la valeur ?

Cette question est controversée et l'unanimité des histologistes n'est pas faite.

Certains et en particulier Dustin et Stohr considèrent le thymocyte comme d'origine épithéliale. Il dériverait de cellules du réticulum par le mécanisme de la mitose élassotique ou diminutive, qui obtient des cellules à noyaux de plus en plus petits et denses. La multiplication périodique des thymocytes constitue pour Dustin « le fait essentiel, caractéristique que l'on observe dans le thymus en activité ». C'est, pour cet auteur, le seul élément typique du thymus que celui-ci forme par cinèse aux dépens de l'épithélium et détruit par pycnose ou caryolyse. Avant sa transformation, la cellule épithéliale prendrait un aspect spécial volumineux (thymoblaste).

D'autres auteurs et en particulier Hammar et J. Jolly considèrent au contraire le thymocyte comme un lymphocyte authentique. Cette opinion est basée sur une théorie histogénétique que nous verrons plus loin (théorie de l'immigration), mais aussi sur des constatations histologiques : mouvements amiboïdes des petites cellules thymiques; et expérimentales : sensibilité égale aux rayons X du lymphocyte et du thymocyte. Ce dernier point est formellement contesté par Regaud et Crémieu qui voient dans la sensibilité du thymocyte un caractère très particulier, « une sensibilité exquise ».

De même Dustin ne voit apparaître cette radio-sensibilité qu'au stade ultime de la mitose élassotique et la considère comme bien spéciale au thymocyte.

Grégoire après avoir soutenu en 1932 l'opinion de Dustin, est revenu sur la question récemment et pense qu'il ne s'agit ni d'une transformation de cellule épithéliale en thymocyte, ni d'une immigration simple de lymphocyte, mais d'une transformation du lymphocyte immigré au contact de la trame épithéliale. Les grandes cellules appelées, suivant les auteurs, thymoblastes par Dustin, lymphoblastes par Maximov seraient en réalité un lymphocyte banal modifié au contact du réticulum. Ainsi serait réalisée une véritable « symbiose lympho-épithéliale ».

Les corps de Hassall soulèvent moins de discussion bien que leur histogénèse ne soit pas encore complètement élucidée.

Pour la plupart des auteurs, ce sont des formations dépendant de l'involution du réticulum : cette origine uniquement épithéliale est confirmée par l'étude des tumeurs thymiques où les corps de Hassall sont très nombreux. Pour d'autres, le voisinage des vaisseaux fait considérer les corps de Hassall comme d'origine mésenchymato-vasculaire, soit par oblitération de l'endothélium vasculaire, soit par hypertrophie du périthélium (Dustin, Bastenié).

Quant à la valeur fonctionnelle des corps de Hassall, elle est encore mal précisée. Ver Eecke a soutenu autrefois leur rôle dans le fonctionnement de la glande (1899). Il voyait dans leur hypertrophie, leur transformation kystique, leur dégénérescence les stades d'élaboration, de sécrétion et d'excrétion d'un processus endocrine. Cette opinion n'a pas été confirmée et apparaît aujourd'hui très peu vraisemblable.

Les corps de Hassall sont sans doute un agent d'involution du réticulum comme les cellules myoïdes rondes, cellules en dégénérescence.

Quant aux cellules myoïdes allongées, leur signification est autre : elles apparaissent comme des éléments étrangers au thymus. Leur abondance au niveau du stroma, le fait qu'elles ne sont pas spéciales au thymus, confirment cette manière de voir.

III. - DONNÉES EMBRYOGÉNÉTIQUES

Dans toute la lignée des vertébrés, le thymus tire son origine de l'épithélium entodermique qui tapisse le pharynx embryonnaire dans la région des fentes branchiales.

Chez l'homme le thymus se développe aux dépens de la partie ventrale de la 3^e poche branchiale. La partie dorsale de cette poche donne naissance à la parathyroïde externe ou parathyroïde III. Cette communauté d'origine explique la possibilité d'inclusion ou de vestige parathyroïdien intra-thymi-

que ou vice versa. La 3^e poche elle-même peut laisser à l'intérieur du thymus des débris de son épithélium sous forme de kystes. Les deux cordons cellulaires dérivés de chaque fente branchiale se portent en bas et en avant, se détachant du pharynx auquel ils sont reliés par le canal pharyngo-thymique. Leur extrémité caudale bourgeonne et passe devant la 4^e poche d'où naissent la thyroïde latérale et la parathyroïde interne (parathyroïde IV). Elle atteint la thyroïde médiane et passe en arrière (E. H. de 14 mm.), puis en dessous (E. H. de 16 mm.). Dans cette descente l'ébauche thymique a entraîné la parathyroïde externe. Elle a alors l'aspect d'un tube borgne à cavité réduite à un croissant à concavité antéro-externe (E. H. de 24 mm.). Elle se transforme en cordon plein qui pénètre dans le thorax (E. H. de 30 mm.), passe entre les deux veines cardinales supérieures et les 2 ébauches se fusionnent entre le 20^e et le 40^e jour devant l'anastomose des 2 veines cardinales entrant en rapport avec la face antérieure du péricarde. L'organe ainsi constitué est par la suite fragmenté en lobules et grains par la pénétration mésenchymateuse.

Le cordon thymique cervical dégénère en général complètement. Parfois cependant il peut persister par endroit sous forme de thymus accessoires, donner naissance à certaines fistules latérales du cou ou être à l'origine de kyste ou de tumeurs amygdaloïdes polykystiques (Nenglowski).

Ainsi constitué chez l'embryon de 30 mm., le thymus est un organe uniquement épithélial. Il va alors se transformer et devenir de plus en plus semblable à un organe lymphoïde.

C'est sur le processus de cette transformation que les embryologistes ne sont pas d'accord et l'on retrouve ici les mêmes discussions qu'au sujet de la nature exacte du thymocyte. Deux théories principales sont en présence :

La première, défendue surtout par Hammar, est celle de l'immigration : l'ébauche épithéliale thymique initiale est envahie au 2^e mois de la vie embryonnaire par des lymphoblastes migrants qui colonisent l'ébauche thymique et donnent naissance aux thymocytes. Il se forme donc un organe

mixte lympho-épithélial. Le sort ultérieur du thymocyte n'est pas de mourir sur place par pycnose, mais de reprendre sa migration et, au moment de l'involution thymique, de rentrer dans le sang circulant.

La deuxième théorie, défendue surtout par Dustin, est celle de la transformation. Les thymocytes naissent sur place par mitose des grandes cellules épithéliales de l'ébauche primordiale grâce au processus déjà signalé de la mitose élassotique. Le thymocyte est donc uniquement épithélial. Il naît et meurt sur place par pycnose en libérant in situ les quantités importantes de nucléo-albumines que contient son noyau. Les principaux arguments avancés par les transformistes sont les suivants :

- on n'a jamais prouvé de façon irréfutable, l'immigration lymphocytaire ;

- on n'a jamais prouvé non plus le retour du lymphocyte dans le sang circulant ;

- une petite ébauche thymique donne peu de thymocytes, une grande ébauche en donne beaucoup ;

- chez les animaux à régénération thymique saisonnière, on n'observe pas de poussées lymphoblastiques mais les thymocytes se développent aux dépens des éléments corticaux.

De plus, on peut reprendre ici les considérations développées plus haut sur les différences du thymocyte et du lymphocyte (radio-sensibilité).

A ces arguments, les partisans de l'immigration qui ont trouvé en Ch. Grégoire un allié récent opposent d'autres résultats. Si, par exemple, on détruit un thymus par les R. X., le nombre des cellules restant semble trop faible pour expliquer la rapide régénération de l'organe. Si on greffe un thymus irradié, qui a déjà perdu ses éléments radio-sensibles, il devient rapidement réduit à sa charpente réticulée. Si l'infiltration lymphocytaire est possible, l'ébauche se régénère. Si au contraire, par des artifices de transplantation, on s'oppose à cette infiltration, l'ébauche reste épithéliale.

Il est inutile de prolonger plus loin cette énumération. Peut-être la vérité est-elle dans l'opinion éclectique de De

Winniwarter, qui voit dans l'évolution du thymus une étape de multiplication et de transformation *in situ* des cellules épithéliales primitives suivie d'une seconde étape marquée par l'infiltration leucocytaire qui persiste en s'atténuant jusqu'à la naissance.

En conclusion, quelle que soit l'opinion adoptée, on peut considérer, morphologiquement parlant, le thymus comme un organe lympho-épithélial où coexistent des éléments épithéliaux indiscutables et des éléments qui ont l'aspect sinon peut-être la fonction du lymphocyte.

Est-ce à dire qu'on puisse, du point de vue histologique, rapprocher étroitement thymus et ganglion lymphatique ? Il ne semble pas. Le thymus possède une architecture plus homogène. Il ne présente pas de follicules ni de centres germinatifs. Son réticulum est cellulaire, épithélial et non conjonctif. Enfin, les corps de Hassall constituent un aspect très particulier qui n'est retrouvé au niveau des ganglions ou des organes lymphoïdes que tout à fait exceptionnellement.

CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE DU THYMUS

Il n'est pas encore démontré de façon indiscutable que le thymus puisse être considéré comme une glande endocrine. Nous essaierons, à la fin de ce travail, de dégager les éléments qui plaident pour ou contre cette opinion. Cependant, l'intégration du thymus dans le système endocrinien constitue une hypothèse de travail nécessaire et permet d'aborder l'étude de ses propriétés physiologiques générales suivant le plan habituel.

Aussi, doit-on s'efforcer de préciser :

— d'une part si la suppression fonctionnelle du thymus donne lieu à un syndrome bien individualisé et constant;

— d'autre part si l'administration d'extrait thymique ou les greffes peuvent pallier aux effets de la suppression glandulaire ou bien si l'hyperthymisation entraîne des modifications physiologiques importantes et toujours identiques à elles-mêmes.

I. - EFFETS DE LA SUPPRESSION FONCTIONNELLE DU THYMUS

1° LES METHODES

Elles sont au nombre de trois.

La première consiste à utiliser l'effet sur le thymus de sérum thymotoxique, qu'il s'agisse de sérum d'animaux de même race, plus âgés et à thymus involués, ou de sérum

cytotoxique préparé par d'autres procédés. Cette méthode, préconisée principalement par Weymeersch (1908), n'a pas reçu beaucoup d'applications. Elle est aveugle. Son effet sur le thymus ne peut être contrôlé. Elle n'est sûrement pas spécifique. Aussi doit-elle être rejetée.

La deuxième méthode utilise, pour la destruction du thymus l'irradiation par les rayons X. On sait l'effet de ces derniers, qui, à doses assez faibles, constituent un agent d'involution thymique particulièrement efficace et rapide. Cependant trois points doivent être soulignés :

— L'involution du thymus par les rayons X n'est que passagère et il faut répéter à plus ou moins bref intervalle les irradiations si l'on veut obtenir une atrophie définitive.

— Il est très difficile, surtout chez les petits animaux, et quelles que soient les précautions prises, d'obtenir que l'irradiation porte exclusivement sur la région thymique.

— Enfin, ici également, la méthode est invérifiable et on ne peut préciser jusqu'à quel point l'involution thymique a été obtenue.

Cependant, quelques recherches ont été poursuivies avec ce procédé. Nous en exposerons plus loin les résultats.

Le vrai moyen de supprimer fonctionnellement le thymus et de le supprimer à coup sûr, consiste dans l'extirpation chirurgicale de la glande avec vérification ultérieure de la totalité de l'exérèse.

On peut s'adresser à divers animaux. Cependant, il convient d'éliminer le cobaye en raison de la richesse en thymus accessoires, et le chien, en raison des difficultés opératoires importantes qu'entraîne la situation intra-thoracique profonde de l'organe.

Les deux animaux qui ont été le plus utilisés sont le lapin et le rat albinos.

Le lapin a servi à Lucien et à Parisot dans leurs expériences de 1908. Ces auteurs abordent le thymus par sternotomie médiane.

Le rat albinos a servi de matériel expérimental à de nombreux chercheurs. Parmi les plus récents, il faut signaler

Einhorn et Rowntree. Leurs expériences ont été reprises par d'autres, Comça, Chiodi, et enfin par notre maître, le professeur agrégé Turpin et ses collaborateurs, R.-M. May, J. Sérane et J. Valleta.

Les auteurs américains utilisent, eux aussi, la sternotomie médiane et prélèvent le thymus en soulevant le manubrium. L'intervention, bien que délicate, n'est pas très difficile. Le pourcentage de mortalité accusé par Einhorn et Rowntree est de 27 %, attribuable soit à l'anesthésie, soit à des lésions des gros vaisseaux.

La technique utilisée par M. Turpin et que nous avons pu souvent reproduire dans son laboratoire, est plus simple. Elle consiste à aborder le thymus par costotomie en sectionnant la première côte gauche de l'animal, à quelques millimètres en dehors du sternum. Par la plaie apparaît, au cours des mouvements respiratoires, un pôle du thymus. On le saisit à la pince et on attire la glande au dehors avec une grande douceur pour éviter des tiraillements vasculaires ou nerveux. Habituellement, le thymus est facilement extériorisé. Il faut, cependant, après son exérèse, réviser soigneusement la loge thymique. Il est fréquent de trouver, accolé à la crosse de l'aorte, un thymus accessoire, indépendant, de la grosseur d'un grain de mil ou d'une lentille, qu'il convient d'extirper. Ce complément d'intervention est souvent très difficile en raison du voisinage et de l'adhérence des gros vaisseaux.

La thymectomie réalisée, une agrafe suffit à maintenir la plaie cutanée.

L'anesthésique employé est l'allyl-isopropyl-malonylurée (numal) en injection intra-péritonéale à la dose de 1 mmgr. par 30 gr. de poids corporel.

Pratiquée dans ces conditions, la thymectomie donne un pourcentage de mortalité d'environ 20 %. Ces morts sont dues soit à l'hémorragie (lésions des gros vaisseaux), soit à l'anesthésie : il est nécessaire en particulier d'éviter de laisser au froid les animaux endormis.

Certains auteurs ont étudié les effets de la thymectomie chez les oiseaux (pigeon, coq, etc.). Il convient de faire remarquer que chez ces animaux le thymus est doublé par un organe particulier, cloacal, la bourse de Fabricius dont il faut en même temps pratiquer l'exérèse.

2° LES RESULTATS DE LA SUPPRESSION FONCTIONNELLE DU THYMUS

Nous étudierons ces résultats d'abord, en ce qui concerne la croissance, en général, le poids, la taille, l'évolution squelettique, la maturité sexuelle. Nous dirons ensuite quelques mots des résultats de la thymectomie sur divers métabolismes. Ces derniers points seront repris au cours de la suite de ce travail.

A) EFFETS DE LA SUPPRESSION EXPÉRIMENTALE DU THYMUS SUR LE COMPORTEMENT GÉNÉRAL, LA CROISSANCE, LE SQUELETTE ET LA MATURITÉ SEXUELLE.

Jusqu'à Einhorn et Rowntree, tous les expérimentateurs n'avaient étudié ces résultats que sur une seule génération d'animaux observés pendant plus ou moins longtemps. Les auteurs américains ont cherché à accroître les effets de la thymectomie en la pratiquant sur des générations successives, chaque génération subissant la thymectomie. Ces recherches ont été reprises depuis par divers auteurs et en particulier par Chiodi et par M. Turpin et ses collaborateurs.

B) EFFETS DE LA SUPPRESSION EXPÉRIMENTALE DU THYMUS SUR LE SQUELETTE, LA CROISSANCE ET LE COMPORTEMENT GÉNÉRAL.

— *Effets sur une seule génération d'animaux.*

Les premiers auteurs qui pratiquèrent la thymectomie (Restelli, 1845; Friedleben, 1858), notèrent quelques anomalies squelettiques. De même Basch (1906), Klose et Vogt (1910), Matti (1912), Ugo Soli ont noté un arrêt du dévelop-

pement normal des os et en même temps une hypotrophie pondérale et staturale.

Lucien et Parisot, pratiquant la thymectomie sur le lapin jeune, de poids de 300 à 400 gr., voient une diminution de l'accroissement pondéral. Une différence de 450 à 600 gr. en faveur des lapins témoins est notée au bout de six à huit semaines. La croissance squelettique est également modifiée. Le volume, la taille et le poids des différentes pièces osseuses sont réduits. Ces troubles, cependant, sont passagers et au bout de quelques mois tout est rentré dans l'ordre. Le poids des thymectomisés peut même dépasser celui des témoins. Enfin, la thymectomie ne donne aucun trouble si, au lieu de s'adresser à de jeunes animaux, on emploie des lapins adultes.

Poussep, thymectomisant 14 chats, 11 chiens, 1 chèvre et 1 cochon de lait, a également noté des troubles de la croissance, des déformations osseuses, une hypotrophie pondérale, un retard de nutrition, une faiblesse musculaire.

Comça thymectomise 149 cobayes de 150 à 350 gr., à l'âge de 1 mois à 1 mois et demi. L'animal lui semble abattu et fragile, sa croissance est ralentie ou même arrêtée, son poids diminue, sa mortalité augmente. Cependant, s'il peut franchir le cap des 90 jours, son état s'améliore et les troubles peuvent disparaître entièrement.

Amato, et plus récemment Gerson-Cohen, se sont adressés à la radiothérapie thymique. Le premier, utilisant le jeune chien, aurait obtenu des troubles du développement corporel. Le second a expérimenté sur des rats albinos. Il irradie le thymus de ses animaux à l'âge de 2 jours à l'aide d'une dose totale de 550 r répartie sur 4 jours. Trente-cinq portées ont été ainsi traitées. Gerson-Cohen a vu le poids des animaux témoins être toujours supérieur à celui des rats irradiés, principalement chez le mâle. Un retard général du développement et de la croissance est visible, surtout 3 semaines après l'irradiation. Ces expériences ne sont peut-être pas exemptes de critiques. Un rat de 2 jours a environ 45 à 55 mm. de long. Est-il sûr, malgré les précautions prises, que l'irradiation ne porte que sur le thymus et non en même temps sur la thy-

roïde et les parathyroïdes qui ne sont éloignées que de quelques millimètres ?

Einhorn et Rowntree ont également utilisé le rat albinos mais se sont adressés à la thymectomie. Elle est effectuée entre le 17^e et le 24^e jour et entraîne une hypotrophie pondérale et staturale qui disparaît après le 70^e jour. Le développement général du jeune rat est également troublé. La moyenne de l'élevage utilisé est de 2-3 jours pour l'ouverture de l'oreille, de 9-10 jours pour l'éruption des dents. Ces délais sont retardés par la thymectomie.

Voilà donc toute une série d'expériences qui semble grouper assez nettement un syndrome particulier à l'état thymiprivé. Cependant l'unanimité est loin d'être faite sur tous les points. Ni Hammar, ni Allen, chez les batraciens, ni Paton et Goodal chez le singe, ni Pappenheimer chez le rat, ni Marine et Manley chez le lapin, ni Park et Mac Clure chez le chien n'ont trouvé les troubles ci-dessus exposés. Tout récemment, Chiodi, d'une part, Hashimoto et Freudenberger d'autre part, confirment ces résultats négatifs.

Chiodi a suivi des rats albinos des deux sexes thymectomisés, jusqu'à 250 jours : il n'a noté aucune modification de croissance pendant ce délai.

Hashimoto et Freudenberger ont thymectomisé 12 rats albinos à l'âge de 25 jours et les ont suivis jusqu'à 90 jours, les opposant à 12 témoins. Le caractère intégral de la thymectomie a été chaque fois vérifié. Ces auteurs n'ont noté aucune modification ni dans le poids du corps (267 chez les thymectomisés, 265,3 chez les témoins), ni dans la longueur du corps (22,05 chez les thymectomisés, 21,87 chez les témoins).

M. Turpin et ses collaborateurs ont expérimenté sur un élevage de rats albinos particulièrement homogène, car issu d'un même couple et soumis à une alimentation régulière et contrôlée. Les thymectomies ont été effectuées avec la technique indiquée plus haut entre le 30^e et le 46^e jour. Des contrôles anatomiques ont permis d'éliminer les thymectomies incomplètes où les cas de thymus accessoires. Enfin, les rats

témoins ont subi également un traumatisme opératoire, analogue aux thymectomisés (anesthésie et costotomie). Il s'agissait d'animaux de même portée que ceux thymectomisés. Ces expériences ont donné les résultats suivants :

a) une hypotrophie pondérale passagère qui a disparu en quatre à cinq mois;

b) aucune modification de l'activité ou du comportement général;

c) aucune modification du squelette.

Ainsi, de l'ensemble des résultats que nous venons d'exposer, deux conclusions, admises par tous, peuvent être tirées :

— Le thymus n'est pas un organe indispensable à la vie ou à la croissance qui s'effectue sans lui.

— Mais la suppression du thymus entraîne habituellement un retard pondéral et statural passager.

Quant aux modifications squelettiques, elles semblent inconstantes et n'ont pas été retrouvées depuis Lucien et Parisot, bien que les expériences aient été poursuivies chez de jeunes animaux et que l'on ait vérifié l'intégralité de la thymectomie.

b) *Effets sur des générations successives.*

Einhorn et Rowntree, pour mieux mettre en évidence les effets de la thymectomie l'ont pratiquée sur des générations successives de rats albinos, thymectomisant chaque nouveau couple mâle et femelle entre 17 et 24 jours; chaque couple est suivi jusqu'à la première mise bas. Ainsi ont été observées cinq générations successives de rats thymectomisés.

La comparaison du poids des animaux témoins et des animaux thymectomisés montre que l'hypotrophie pondérale s'accroît de génération en génération. Le rat témoin pèse à 70 jours 113 gr. Le rat F_3 (3^e génération de thymectomisé) ne pèse plus que 97,4 et le rat F_5 que 94,7.

Mêmes constatations pour la taille qui, dès F_2 et à 30 jours montre une diminution de 15,3 %.

Cependant, ici aussi, ces troubles sont passagers et, après 70 jours, ils s'atténuent.

Le retard dans le développement des ratons s'accroît également de génération en génération de thymectomisés. On observe un délai de plus en plus important pour l'apparition des dents, du pelage, etc. Pour obtenir de tels résultats, il faut thymectomiser les rats mâles et femelles des couples étudiés. Si la thymectomie porte seulement sur l'un ou l'autre, les effets ne sont plus obtenus.

Ces résultats, assez surprenants à vrai dire, n'ont pas été confirmés par les recherches de M. Turpin. Il a suivi deux séries de rats thymectomisés mâle et femelle : une série A pendant 9 générations, une série B pendant 4 générations. Ont été étudiés sur chaque génération le poids, la taille, le délai d'apparition des dents, du pelage, etc. Nous désignerons par T le rat témoin et par A₉ et B₄ les rats des 9^e et 4^e générations de thymectomisés.

a) En ce qui concerne le poids, le rat T pèse à la naissance 4 gr. 908 ($\pm 0,014$) et à 30 jours 24 gr. 563 ($\pm 0,227$). Le rat A₉ pèse aux mêmes âges 5 gr. et 24 gr. 5 et le rat B₄ 5 et 24 gr.

b) En ce qui concerne la taille, le rat T mesure 6 cm. 419 ($\pm 0,008$) à la naissance et 16 cm. 585 ($\pm 0,063$) à 30 jours. Le rat A₉ mesure 6 cm. et 16 cm. 5, le rat B₄ 6 cm. et 16 cm.

c) En ce qui concerne le développement du raton, l'apparition des dents se fait à 10 jours chez le rat T, à 11 chez le rat A₉, à 12 chez le rat B₄. Aucun retard n'est noté pour l'ouverture de l'oreille, l'apparition des poils et du pelage complet, l'ouverture des yeux, etc.

Il ne semble donc pas que les troubles engendrés par la thymectomie dans la croissance et le développement général soient accrus au cours des générations successives. Ces résultats négatifs sont en plein accord avec ceux trouvés par Chiodi qui a suivi des rats thymectomisés pendant 5 générations, sans retrouver les faits rapportés par Einhorn et Rowntree.

EFFETS DE LA SUPPRESSION EXPÉRIMENTALE DU THYMUS
SUR LA MATURITÉ SEXUELLE ET L'ÉVOLUTION GÉNITALE

Lucien et Parisot ont noté chez le lapin thymectomisé un arrêt du développement du testicule dont le poids est inférieur à celui de l'animal témoin. Les effets sont moins marqués sur l'ovaire. Parhon et Cahane trouvent les mêmes résultats, après thymectomie, chez le canard.

Gerson-Cohen et ses collaborateurs notent, après irradiation thymique, des troubles de la spermatogenèse et la stérilité du mâle persistant 100 jours après la période pubérale. Chez la femelle, les troubles sont moins nets : diminution du nombre des follicules avec retard du développement vaginal et utérin.

Einhorn et Rowntree ont noté un retard dans la descente du testicule et l'ouverture du vagin, chez le rat thymectomisé.

Cependant, les auteurs déjà cités, Hammar, Allen, Park et Mac Clure, etc., n'ont jamais noté de troubles de la maturité sexuelle après thymectomie chez les animaux les plus divers et D. Andersen peut conclure de la revue des travaux antérieurs et de ses propres expériences que la thymectomie n'a aucun effet sur la maturité sexuelle et l'évolution génitale.

Klein (1936) voit les cobayes thymectomisés mettre bas aussi tôt que les témoins, parfois plus tôt. La thymectomie ne modifie pas le nombre de chaque portée.

Chiodi n'a pas, lui non plus, noté sur ses rats thymectomisés, suivis pendant 250 jours, de modifications dans l'évolution génitale ou les glandes sexuelles.

Hashimoto et Freudenberg ont examiné testicule et épидидyme chez des rats thymectomisés à 25 jours et tués à 90 jours. Ils n'ont pas trouvé de différence avec les rats témoins, ni pour le poids, ni du point de vue microscopique ou de l'activité spermatogénétique. Le rat mâle thymectomisé n'est pas stérile et peut féconder la femelle.

M. Turpin et ses collaborateurs n'ont pas non plus retrouvé de modifications génitales après thymectomie. Celle-ci n'affaiblit pas l'instinct génésique et ne retarde pas la maturité

sexuelle. La première mise bas se fait chez les rats thymectomisés à 117 jours, chez les témoins à 122. Les couples thymectomisés donnent des portées moyennes de 5,21, les couples témoins de 4,86 (moyenne de l'élevage $5,06 \pm 1,64$). La thymectomie n'a pas empêché d'obtenir 9 générations successives d'animaux. Les contrôles histologiques n'ont montré aucune altération notable du testicule.

L'influence de la thymectomie sur la maturité sexuelle et l'évolution génitale est donc très douteuse.

B) EFFETS DE LA SUPPRESSION FONCTIONNELLE DU THYMUS SUR CERTAINS MÉTABOLISMES.

Nous les indiquerons succinctement, certains devant être repris plus en détail au cours de ce travail.

a) *Métabolisme du calcium.* — Dès que Soli, puis Lucien et Parisot eurent obtenu des modifications osseuses après thymectomie, beaucoup d'auteurs cherchèrent à mettre en évidence le trouble du métabolisme calcique ainsi engendré.

Certains ont étudié la teneur en calcium des os après thymectomie. 100 gr. d'os sec d'un chien contiendrait 65 gr. de sel de calcium chez un chien normal, 32 à 34 seulement chez un chien thymectomisé (Schultze). Ces résultats n'ont pas été retrouvés par Lucien et Parisot chez le lapin mais sont confirmés par Ugo Soli.

D'autres recherches ont porté sur l'élimination calcique urinaire et fécale et la calcémie.

Basch voit, après thymectomie, la calciurie augmenter. Bracci voit parallèlement le calcium tissulaire diminuer et l'élimination du calcium fécal s'accroître. Sinnhuber, cependant, ne retrouve pas de modification de l'excrétion urinaire du Ca.

L'influence de la thymectomie sur la calcémie est encore plus discutée. Maciotta, chez le lapin, aurait noté une hypercalcémie. De même Lenhart a vu augmenter à la fois le calcium total et le calcium ionisé, hypercalcémie allant de pair avec la diminution du Ca tissulaire et osseux et l'augmen-

lation de la calciurie. Par contre, chez le chien, Leites a trouvé une hypocalcémie. Ornstein et Lucinesco, qui ont repris plus récemment ces recherches chez le chien de 2 à 3 mois, n'ont trouvé que des modifications négligeables dans la limite des erreurs d'expériences. Ces résultats concordent avec ceux de Sandberg et de Maugham.

Il est probable cependant que le thymus joue un rôle dans le métabolisme calcique.

L'étude de la formation des cals de fractures montre en effet un retard net après thymectomie (Marsiglia). Goldner voit les fractures entraîner une activité particulière de la glande avec apparition de nouveaux thymocytes. Cette activité disparaît quand la fracture est guérie. Glaessner et Haas, produisant des fractures expérimentales sur des chats éthymés, constatent que les cals sont retardés et nettement moins calcifiés que chez les témoins. Ces résultats sont confirmés par Gomez et par Bartoli chez le lapin, où, 75 jours après la fracture, se voit encore un cal fibreux. De même, les études poursuivies par Riddle sur le pigeon montrent que la thymectomie (jointe ici à la suppression de la bourse de Fabricius) modifie considérablement la teneur en Ca des coquilles des œufs. Celles-ci sont plus fragiles, translucides ou même manquent totalement. Riddle voit même dans cette expérience le témoignage d'une fonction particulière du thymus et dénomme ce principe qui agit sur la formation de l'œuf « thymovidin ».

b) Métabolisme du phosphore. — Malgré des recherches assez nombreuses, l'effet de la thymectomie sur le métabolisme du phosphore n'est pas établi.

Se basant sur l'opinion de Dustin, qui considère le thymus comme un organe destiné à la synthèse des nucléines, Liesegang en déduit que sa suppression empêche cette synthèse et entraîne de ce fait un excès d'acide phosphorique dans le milieu sanguin. Cette hyperphosphorémie serait la cause de la solubilisation du calcium et de l'augmentation de l'élimination urinaire et fécale.

Martinetti a vu, chez le chien, la thymectomie totale entraîner, au contraire, une baisse du phosphore sanguin. Le phosphore inorganique décroît le premier, le phosphore organique ne s'abaisse que plus tardivement. Ce trouble est passager, mais n'est pas suivi d'hyperphosphatémie secondaire.

Enfin, Sandberg, Perla et Melly n'ont pas obtenu par thymectomie chez le rat une modification du phosphore sanguin dans un sens ou dans l'autre.

Nous verrons plus loin que le thymus contient des nucléophosphatases capables de dissocier le complexe colloïdo-phosphorique.

c) *Métabolisme des substances organiques soufrées.* — La thymectomie influe sur leur formation et, par suite, en diminue la teneur dans certains organes. Si on étudie, en effet, comme l'ont fait R. Turpin, J. Sérane et J. Valleta, la richesse du foie en glutathion après thymectomie, on voit que cette intervention fait baisser le taux du glutathion dès le 11^e jour, la baisse est maxima au 30^e jour et le déficit est comblé pour le 56^e. La chute est plus marquée pour le glutathion total que pour le glutathion réduit. Cependant elle n'est pas aussi importante que celle obtenue par L. Binet et ses collaborateurs après extirpation de l'hypophyse, de l'ovaire, des parathyroïdes et surtout du pancréas.

d) *Métabolisme du glucose.* — Les troubles de la glycémie après thymectomie ne semblent pas avoir été beaucoup étudiés. La question sera reprise au chapitre des corrélations surrénalo-thymiques et thymo-pancréatiques. La thymectomie entraînerait, chez l'oiseau, une augmentation du glycogène et une hypoglycogénolyse (Parhon).

e) *Métabolisme du magnésium.* — La thymectomie entraînerait de façon constante, pour certains, l'augmentation du magnésium urinaire. Ces faits n'ont pas été retrouvés par Sandberg et ses collaborateurs.

f) *Métabolisme azoté.* — Sandberg, Perla et Molly ont vu, après thymectomie chez le rat, une augmentation de l'azote urinaire sans modification de l'azote fécal.

g) *Métabolisme des lipides et du cholestérol.* — Parhon a vu la thymectomie entraîner une hypercholestérolémie. Par contre, Ornstein et Lucinesco auraient trouvé une hypocholestérolémie, un abaissement des lipides totaux et des acides gras, d'ailleurs passagers.

II. - EFFETS DE L'HYPERTHYMISATION

A) TECHNIQUES. — On peut utiliser les thymus frais de jeunes animaux, les poudres de thymus desséché, les extraits thymiques et les greffes.

a) L'ingestion de thymus frais ou de poudre a servi à de nombreux expérimentateurs, tels Camus et Gournay, Riddle, Krizenecky, Arthus.

b) Les extraits thymiques ont été également très employés. Mais ils sont loin d'être de composition uniforme. La voie d'introduction est variable. La voie digestive a été rarement utilisée. La plupart des extraits contenant une certaine quantité de protéines, la voie intra-veineuse déclenche des chocs toxiques gênant l'expérimentation. La voie intra-péritonéale est la plus usuelle. C'est à elle que nous avons personnellement donné la préférence.

Les doses sont variables et dépendent essentiellement de la quantité de glande fraîche à laquelle correspond un centimètre cube d'extrait. Il est habituellement nécessaire de se servir de doses élevées.

Le mode de fabrication et la composition des extraits thymiques sont assez variables. Nous citerons les principaux :

Celui de Gudernasch est un extrait alcoolique riche en nucléo-protéines et en globuline.

Celui d'Asher, dénommé par lui « Thymocrescine », est un extrait obtenu par épuisement de la glande fraîche successivement par l'acétone, l'éther et l'alcool. Il est riche en polypeptides et en acides aminés, mais ne contient cependant pas de tryptophane.

L'extrait américain fabriqué par Hanson et utilisé par Rowntree et ses collaborateurs, est obtenu en traitant des thy-

mus de veaux de 2 à 6 semaines par une solution d'acide chlorhydrique à 0,5 %. Son pH est d'environ 5 et sa composition chimique est la suivante :

	mmgr. pour 100 cc.
Azote total	5.75
Calcium	4.00
Phosphore inorganique	12.8
» lipoïdique	19.00
NaCl	365
Cholestérol	10
Acide urique	14
Composés soufrés dosés en glutathion	15.8

Chaque centimètre cube de cet extrait correspond à 60 centigrammes de thymus frais.

L'extrait utilisé par Odinet est un extrait alcoolique obtenu par traitement de thymus frais par l'alcool acide, puis filtrage et reprise par l'eau distillée. Sa concentration varie de 1 à 10 gr. de glande fraîche par centimètre cube.

Celui d'Arthus est un extrait hydro-alcoolique désalbuminé et délipoidé comportant 50 % d'extrait thymique et 50 % d'extrait orchitique.

Nous avons personnellement utilisé 3 extraits différents fournis obligeamment par trois maisons françaises.

Le premier est un extrait hydro-alcoolique dégraissé et déprotéiné au maximum et ne contenant que des substances protidiques dégradées.

Le second est un soluté obtenu par exolyse étherée de thymus frais de veau, préparé à froid. Il contient des protéines et des acides aminés.

Le troisième est un extrait également hydro-alcoolique que nous avons cherché à utiliser à deux concentrations différentes. Son pH est 5,7.

Aucun des fabricants n'a pu nous fournir une analyse chimique exacte de ces extraits. Cependant, des recherches faites dans le laboratoire du Pr Binet sur le second ont montré qu'il ne contenait pas de corps organiques soufrés comme l'extrait Hanson.

c) La technique des greffes, réalisable pour d'autres organes, l'est plus difficilement pour le thymus. Ce serait pourtant la seule permettant d'obtenir une action vraiment spécifique. Malheureusement la résorption des greffons est habituellement rapide. Les greffes thymiques ont surtout été utilisées par les histologistes pour essayer de préciser l'histogenèse du thymus en étudiant le mode de régénération du greffon. C'est ainsi qu'ont été pratiquées des greffes sous-cutanées, intra-péritonéales, à la chambre antérieure de l'œil, voire même intra-osseuses. En général le greffon thymique est rapidement réduit à sa charpente épithéliale. Cependant cette résorption peut demander, grâce à certaines techniques, 20 à 30 jours.

B) RÉSULTATS. — Comme pour l'étude des résultats de la thymectomie, nous distinguerons ceux obtenus d'une part sur la croissance en général, le poids, la taille, l'évolution squelettique, la maturité sexuelle, et d'autre part sur divers métabolismes. De plus, il est intéressant de rechercher si les extraits ou les greffes modifient les effets de la suppression fonctionnelle du thymus.

a) EFFETS DE L'HYPERTHYMISATION SUR LA CROISSANCE, LE SQUELETTE ET LE COMPORTEMENT GÉNÉRAL.

Ici encore, il nous faut distinguer les résultats obtenus sur une seule génération d'animaux et sur des générations successives.

1.) *Résultats sur une seule génération d'animaux.*

Les recherches des anciens auteurs sont contradictoires. Gudernasch a noté que l'extrait thymique accélère la croissance des têtards, mais retarde leur métamorphose (1910). Plus tard, le même auteur, répétant ses expériences sur des mammifères, obtient un accroissement de la taille, des animaux plus vigoureux, dont la vie est plus longue (1914-1916).

Cependant, ni Demels, ni Balavenetz ne retrouvent ces effets, et Dowers et Eddy observent plutôt une action ralentissante, de même von Bosch, Klose, Matti. Romeis voit la croissance arrêtée et un rachitisme expérimental se produire. En général, cependant, les études plus récentes sont en faveur d'une action accélératrice des extraits thymiques sur la croissance. F. Groebels la note chez les cyprins, Amato chez le jeune chien, Gebele chez la souris et le cobaye, Tangl chez le rat. Myagawa et Wada précisent que l'accélération de la croissance n'est obtenue que pour une dose optima (0 gr. 05 par kilog), au-delà de laquelle la croissance se ralentit. Asher utilisant son extrait spécial « Thymocrescine » note qu'il empêche l'apparition des phénomènes carentiels au cours des régimes dévitaminés. Rattei confirme le fait, mais émet des doutes sur la spécificité de cette action.

Plus récemment, Odinet, utilisant le cobaye, rapporte des résultats intéressants. Il injecte l'extrait thymique dès la naissance, à la dose de 30 cgr. à 1 gr. de glande fraîche chaque jour, pendant 10 à 12 jours. Il constate, chez les animaux de même poids initial, une augmentation plus rapide du poids de l'animal traité; si l'on a choisi pour l'hyperthy-misation un animal plus chétif, on voit son poids rattraper puis dépasser celui de l'animal témoin. Cette action cesse avec le traitement mais reprend si une nouvelle série d'injections d'extrait thymique est entreprise. En plus des modifications du poids, on note encore une accélération du développement squelettique caractérisée par une différence nette de taille des pièces du squelette chez l'animal traité et l'animal témoin. Il n'a pas été retrouvé, par contre, ni soudure précoce des épiphyses, ni développement anormal des points d'ossification.

Einhorn, Rowntree et leurs collaborateurs ont utilisé l'extrait Hanson à la dose de 1 cc. en injection quotidienne intrapéritonéale chez le rat albinos. Cette dose correspond à 60 cgr. de glande fraîche. Ces auteurs n'ont pas noté de modifications importantes sur une seule lignée d'animaux. Le poids est cependant, en général, supérieur à ceux des animaux témoins.

Arthus et ses collaborateurs ont utilisé chez le rat, par voie buccale, soit l'extrait thymique associé à l'extrait orchitique, soit le thymus congelé, fournissant aux animaux témoins un poids équivalent de viande congelée, pour éviter l'erreur due au supplément d'alimentation. Dans l'un et l'autre cas, ils notent une augmentation pondérale supérieure chez les traités. En un mois, le poids de ces derniers augmente de 218 %, alors que le poids des animaux témoins s'accroît seulement de 154 %.

Parhon et Cahane ont soumis à l'extrait thymique 19 animaux (chien, chat, cobaye, poule, canard) et ont noté une croissance accélérée chez 12 d'entre eux. Par contre, Granel, injectant à des lapins de trois mois des doses d'extrait thymique correspondant à 4 à 10 gr. de glande fraîche par jour, n'a noté aucune modification vis-à-vis de la croissance.

Des expériences analogues ont été entreprises dans le laboratoire du professeur agrégé R. Turpin, qui a bien voulu nous autoriser à les poursuivre et à faire état, dans ce travail, de leurs résultats encore inédits.

Dans un premier groupe de recherches, ont été isolés 8 couples de rats albinos âgés de 30 jours, au début de l'expérience. Ces couples étaient de portées différentes. On les a distribués en quatre groupes.

A et B n'ont subi aucun traitement (couples témoins). Les autres ont subi une injection quotidienne intra-péritonéale de 1 cc. d'extrait thymique correspondant à 1 gr. de glande fraîche. Les injections étaient arrêtées chez la femelle à la mise bas et pendant l'allaitement. Les couples C et D ont été hyperthymisés mâle et femelle; E et F mâle seulement; G et H femelle seulement. Chez les mâles, l'expérience a été poursuivie pendant 80 jours, les animaux ont été pesés au début, puis chaque semaine pendant ce laps de temps. Si l'on compare au 80^e jour le poids des rats mâles normaux (A, B, G, H) et des rats hyperthymisés, on ne note pas de différence importante de poids. Les rats normaux ont multiplié leur poids par le coefficient moyen 4, les rats hyperthymisés par le coefficient 3,9. Des résultats identiques sont obtenus si l'on com-

pare le poids des femelles. Pour celles-ci, l'expérience a seulement duré 42 jours, car elle a été interrompue par la première gestation. Les femelles A, B, E, F (normales) ont, pendant ce laps de temps, multiplié leur poids par le coefficient 2,92, alors que les femelles C, D, G, H (hyperthymisées) le multiplient par 2,97. Les différences sont donc minimales.

Pour essayer d'obtenir des résultats plus démonstratifs, dans une deuxième série d'expériences, nous avons utilisé un extrait plus concentré, chaque centimètre cube équivalant à 5 gr. d'organe frais, et nous avons traité des animaux plus jeunes, âgés de 8 jours. Nous n'avons pu poursuivre les expériences en injectant 1 cc. de cet extrait concentré, car ces doses ne sont pas supportées par les jeunes rats, qui succombent rapidement au milieu de phénomènes convulsifs. Rowntree a également noté le fait et le considère comme en rapport avec une dissociation ventriculaire et un blocage du cœur. Les quantités importantes de protéines que contient l'extrait thymique jouent certainement un rôle dans l'apparition de ces phénomènes toxiques.

En réduisant les doses à 2 gr. 50 de glande fraîche par jour, nous avons pu hyperthymiser 2 portées différentes de rats, comprenant, l'une, 5 animaux traités et 3 animaux témoins, l'autre 4 animaux traités et 4 témoins. Nous les avons suivis par pesée et mensuration quotidiennes pendant 18 jours. Nous n'avons constaté aucune différence, ni dans le poids, ni dans la taille, ni dans la date d'apparition des critères du développement : ouverture des yeux, apparition du pelage, des dents, etc. Enfin, le comportement général ne nous a pas semblé modifié.

En conclusion, les extraits que nous avons employés ne nous ont pas donné de modifications probantes sur le développement pondéral ni statural du rat albinos.

2.) *Résultats obtenus par l'hyperthymisation sur des générations successives.*

Rowntree et ses collaborateurs ont constaté des résultats aussi surprenants que ceux que nous avons déjà rapportés pour la thymectomie. Il a traité des générations successives

de rats albinos par des injections quotidiennes intra-péritonéales d'extrait Hanson correspondant à 60 cgr. de glande fraîche. Quatre générations successives ont été suivies et un couple a pu même être étudié jusqu'à la 10^e génération. Les injections ont été commencées entre le 16^e et le 30^e jour et poursuivies même pendant la gestation ou l'allaitement. Rowntree et ses collaborateurs ont noté des résultats importants aussi bien sur le développement pondéral que sur la rapidité de la croissance.

La croissance pondérale des générations successives de rats est nettement accélérée. A 20 jours, F_0 pèse 20 gr., alors que F_{10} pèse 50 gr., et des différences dépassant 20 grammes sont constatées à 60 jours entre le rat F_1 et le rat F_4 .

Des résultats analogues sont notés si l'on suit le développement du jeune rat. Si l'on considère seulement l'éruption des incisives et l'ouverture des yeux, on voit qu'elles se font respectivement au 8-10^e et au 14-17^e jour chez les témoins, alors que chez le rat F_4 les délais sont raccourcis à 4-6^e jour et que le rat F_9 naît avec ses incisives et ouvre les yeux en 36-48 heures. Le comportement général est modifié, les animaux apparaissent bien plus précoces. Ils sont plus agiles, semblent en meilleure santé, sont capables de nager plus tôt. Enfin, si l'on interrompt l'extrait thymique, ne serait-ce qu'une génération, tous ces effets sont annulés.

Des résultats analogues ont été obtenus par greffe thymique dans le tissu cellulaire de la paroi abdominale. Le greffon est constitué par un thymus entier prélevé sur un rat de 20 à 30 jours et la greffe est répétée chaque semaine jusqu'à la mise bas. Puis on la renouvelle chez les descendants à 21 jours. Des effets seraient visibles dès la 4^e génération. Mais ils sont moins marqués que pour l'extrait thymique.

Ces résultats apparaissent comme très surprenants et nous dirons de suite qu'ils n'ont pu être reproduits avec les extraits que nous avons employés.

Nous avons suivi, par des pesées hebdomadaires, les descendants des couples de rats choisis et traités par une injection intra-péritonéale quotidienne d'une quantité d'extrait corres-

pondant à 1 gr. de glande fraîche, soit à la fois mâle et femelle (couples C et D), soit mâle seulement (couples E et F), soit femelle seulement (couples G et H) et nous avons comparé ces résultats à ceux fournis par les descendants de deux couples témoins A et B. Aucune différence pondérale n'a été notée. En ce qui concerne la précocité du développement du jeune rat, les résultats ont également été entièrement négatifs. L'éruption des dents se fait en moyenne au 9^e jour chez les uns comme chez les autres, et l'ouverture des yeux apparaît au 14^e jour, qu'on s'adresse aux générations témoins ou à la 3^e génération des animaux traités.

Nous avons essayé de trouver la raison de ces résultats négatifs. Rowntree signale que certaines de ses expériences n'ont pas réussi parce que l'extrait employé ne contenait pas de glutathion. Nous avons fait examiner l'un des extraits employés et cette analyse a effectivement montré sa pauvreté en corps organiques soufrés. Aussi avons-nous essayé d'ajouter à l'extrait thymique employé 1/2 mmgr. de glutathion en poudre. Ce traitement a été appliqué de la façon suivante : le couple E₂ a reçu seulement du glutathion (mâle et femelle), le couple F₂ mâle seulement. Un couple I a reçu seulement du glutathion (mâle et femelle). Enfin le couple J a reçu, le mâle, du glutathion, la femelle, de l'extrait thymique. Aucun de ces traitements différents n'a donné de résultats ni sur le poids ni sur l'évolution des jeunes rats. Cependant, récemment, Rowntree prétend avoir obtenu des résultats comparables à ceux de l'extrait thymique, soit avec le glutathion seul, soit avec la cystéine. Il en tire des conclusions sur le rôle du thymus dans le métabolisme des corps organiques soufrés. Ce rôle est vraisemblable et on a vu plus haut que M. R. Turpin et ses collaborateurs ont montré que la thymectomie entraînait une chute du glutathion hépatique.

Nous ne sommes pas les seuls à avoir poursuivi sans succès les expériences d'hyperthymisation sur des générations successives d'animaux. D'autres auteurs ont pu se procurer l'extrait même dont s'est servi Rowntree ou en préparer un

semblable et n'ont rien obtenu. Ainsi, Lafon, expérimentant sur la souris et ayant suivi 3 générations, n'a noté ni modifications de l'évolution pondérale ni accélération du développement. De même Chiodi, reprenant dans le laboratoire du professeur Houssay les recherches de Rowntree sur 5 générations de rats albinos, n'a pu, malgré des soins minutieux, mettre en évidence des résultats analogues.

b) EFFETS DE L'HYPERTHYMISATION SUR LA MATURITÉ SEXUELLE ET L'ÉVOLUTION GÉNITALE.

Les résultats des différentes recherches expérimentales sont contradictoires.

Autrefois, Hewer crut observer un retard dans le développement testiculaire, fait nié par Hoskins, qui considère que l'action de l'extrait thymique est pratiquement nul. F. Groebels signale que le thymus augmente la taille et le nombre des descendants chez la carpe fécondée. Riddle, chez les oiseaux, considère également que le thymus accélère la maturation et accroît la fécondité. Camus et Gournay, voulant étudier le métabolisme des nucléo-protéides sur des chiens rendus adiposo-génitaux par lésions infundibulo-tubériennes, administrent à leurs animaux une nourriture constituée par plusieurs centaines de grammes de ris de veau. Ils ont la surprise de voir apparaître rapidement une augmentation de volume des testicules et un développement du scrotum, sans que la polyurie ni l'obésité soient modifiées.

Odinet, par l'administration d'extraits thymiques, obtient chez le cobaye un développement plus marqué du testicule, mais il n'observe aucun effet sur l'ovaire. Granel fait absorber à des lapins de 3 mois un extrait équivalent à 4 à 10 gr. par jour de glande fraîche. Il constate une descente précoce du testicule au 10^e jour; le volume de la glande est plus gros. Les mitoses des cellules germinales sont accélérées. Sur le lapin de 5 mois, on note une accélération de la spermatogénèse. Par contre, chez l'adulte, il y a peu de modifications.

Arthus traite des rats prépubères en leur faisant absorber pendant 3 semaines un extrait mixte comportant partie égale d'extrait thymique et d'extrait orchitique. Il note chez le

mâle une augmentation plus marquée du poids du testicule (750 milligr. au lieu de 550) et des vésicules séminales plus longues (6 mm. au lieu de 3 mm.); chez la femelle, il constate une ouverture précoce du vagin, mais peu de modifications ovariennes. Chez le rat mâle nourri au thymus congelé, le même auteur trouve des testicules plus volumineux et où les spermatozoïdes apparaissent plus précocement.

Les résultats des recherches de Rowntree portent sur la descente du testicule, l'ouverture du vagin, la date de la première mise bas et la fécondité. L'administration d'extrait thymique Hanson à la dose quotidienne de 0 gr. 60 de glande fraîche par voie intra-péritonéale, accélère la descente du testicule, qui se fait, chez les témoins, entre le 35^e et le 40^e jour, alors qu'elle apparaît au 15-29^e jour chez F₁, 6-10^e jour chez F₄ et même 2-3^e jour chez F₉. L'ouverture du vagin se fait au 55-62^e jour chez les témoins, 30-45^e jour chez F₁, 18-20^e jour chez F₄ et 6^e jour chez F₉. La date de la première mise bas est le 102^e jour chez les témoins, le 92^e chez F₁, le 47^e chez F₄ et le 43^e chez F₈. Le nombre moyen des ratons par portée est de 4,9 chez les témoins, 7,3 chez F₁, 7,6 chez F₂ et 10,5 chez F₄. On doit préciser que la moyenne des portées témoins est faite sur 21 portées et 103 rats, alors que la moyenne pour F₄ est calculée sur 2 portées seulement et 21 rats. Le poids du rat à sa naissance est de 4 gr. 6 chez les témoins, de 5,6 chez F₄.

Les recherches poursuivies dans le laboratoire de M. Turpin ne donnent pas de résultats analogues. En effet, la descente des testicules qui se fait au 24^e jour pour les rats témoins, se fait au 25^e jour pour la 3^e génération. La date de la première mise bas qui est le 125^e jour chez les témoins (délai moyen de l'élevage : 122) n'est pas spécialement modifiée par l'administration de l'extrait thymique. On note plutôt une tendance au retard de la première mise bas.

Le nombre des ratons par portée est en moyenne de 5 chez les témoins comme chez les rats traités, qu'il s'agisse des portées où mâle et femelle ont été hyperthymisés ou de celles où seulement le mâle ou la femelle ont reçu l'extrait thymique. Rappelons que la moyenne de l'élevage est de 5,06 ($\pm$ 1,64).

Le poids des rats à la naissance ne diffère pas sensiblement chez les uns et les autres .

Enfin, l'adjonction de glutathion à l'extrait thymique, l'administration de glutathion seul aux deux animaux, ou seulement au mâle, la femelle recevant l'extrait thymique, n'ont pas non plus permis de constater de modifications dans la date de la première mise bas, le nombre des rats (5,5 en moyenne), leur poids (4 gr. 5 en moyenne), leur développement (testicules descendus au 29^e jour).

La raison de ces résultats contradictoires nous apparaît jusqu'ici difficile à préciser. Doit-on la chercher dans l'opinion de Kinusaga ? Cet auteur distingue dans les fonctions thymiques le cortex et la médullaire. Le cortex aurait une action inhibitrice sur le développement génital, alors que celle de la médullaire serait excitatrice. Il conviendrait donc d'étudier séparément les effets de l'une et de l'autre.

Quelles que soient d'ailleurs les hypothèses envisagées, on peut considérer deux faits essentiels :

D'une part, les doses qu'ont employées tous les expérimentateurs et nous-même, si on les rapporte au poids de l'animal, sont considérables et correspondraient chez l'homme à plusieurs kilogrammes de glande fraîche par jour.

D'autre part, étant admise l'action réelle des extraits thymiques, on ne peut en déduire leur spécificité. Le thymus apparaît comme étant influencé par le fonctionnement de tant d'organes divers qu'il est difficile de décider si l'action de l'extrait est directe ou au contraire nécessite des relais organiques plus ou moins nombreux.

Actuellement, une conclusion prudente nous semble s'imposer et nous faisons nôtre, au point de vue expérimental, l'opinion émise en 1932 par D. Andersen : « L'administration de thymus n'a pas sur la reproduction d'effets différents de ceux d'une bonne nourriture ».

c) EFFETS DE L'HYPERTHYMISATION SUR CERTAINS MÉTABOLISMES.

1° *Métabolisme du calcium.* — Nitzescu et Benetato ont observé chez le chien et le lapin, après injection d'extrait thymique, une hypocalcémie transitoire. Ces résultats concordent avec ceux de Nitscke et ceux de Reiss, Winter et Halpern. Plus récemment, Parhon et Werner, traitant des chiens par des injections quotidiennes d'extrait Hanson, n'ont noté aucune modification de la calcémie.

2° *Métabolisme du phosphore.* — Nitzescu et Benetato ont également observé parallèlement à l'hypocalcémie une hypophosphatémie. Celle-ci a été trouvée par Nitscke et par Parhon et Werner qui notent une diminution du phosphore minéral et une diminution de l'activité phosphatasique du sang.

3° *Echanges respiratoires.* — Odinet les étudiant par l'intermédiaire du métabolisme de base trouve en général que le M. B. subit une élévation passagère, puis un abaissement après hyperthymisation.

4° *Excrétion urinaire.* — Pour Odinet également l'extrait thymique diminuerait le taux de la diurèse. Ce fait est d'accord avec les recherches de Parhon et Cahane qui ont trouvé la teneur en eau des organes augmentée par l'opothérapie thymique. D'autres auteurs ont constaté une augmentation de l'élimination urinaire de l'acide urique.

5° *Métabolisme neuro-musculaire.* — Les rapports du thymus et du système neuro-musculaire ont pris récemment une valeur d'actualité par les études poursuivies d'une part sur le rôle du thymus dans la tétanie, d'autre part sur l'hypertrophie et les tumeurs thymiques au cours de la myasthénie. Nous essaierons de préciser plus loin ces différents points.

Signalons seulement ici que certains ont noté après extrait thymique une augmentation de l'excitabilité électrique des muscles. Parhon et Werner ont noté une diminution du potassium sanguin analogue à celle retrouvée par certains auteurs

au cours de la myasthénie et Asher a vu l'extrait thymique retarder l'apparition de la fatigue musculaire. Enfin, Buckley, utilisant l'extrait Hanson sur plusieurs générations de rats, voit une accélération considérable de la myélinisation de la moelle épinière.

d) EFFETS DES EXTRAITS OU DES GREFFES THYMIQUES SUR LES ANIMAUX THYMECTOMISÉS.

Ces expériences, véritables contre-épreuves au cours de l'étude des fonctions endocrines du thymus, n'ont pas encore été poursuivies par beaucoup d'auteurs.

Cependant Einhorn et Rowntree ont vu l'extrait Hanson éviter les accidents de la thymectomie sur des générations successives de rats. De même les greffes thymiques sous-cutanées abdominales répétées chaque semaine augmentent sur des générations successives le poids total du corps de l'animal par rapport au poids des rats thymectomisés et non traités. Cet effet est également visible sur le développement (éruption des dents, ouverture des yeux, etc...). Il y a intérêt à ce que la greffe soit faite très rapidement avec du thymus frais. Seules les homo-greffes sont efficaces. Comça, tout récemment (1940), sur des rats présentant des troubles généraux importants après thymectomie, a pu les corriger par l'extrait thymique : il a observé une reprise rapide du poids et une diminution considérable de la mortalité. Cette action n'a pas été retrouvée avec des extraits ganglionnaires ou de parenchyme rénal. Pour s'exercer, elle doit être assez précoce et l'opothérapie thymique être donnée avant le 15^e jour après la thymectomie.

Au terme de ce chapitre où nous avons essayé de synthétiser les résultats obtenus par la thymectomie et l'hyperthymisation, il est impossible de ne pas être frappé à la fois du nombre de travaux que ces recherches ont suscités et des contradictions incessantes de leurs conclusions. C'est pourtant sur elles que pourraient se baser des applications clini-

ques ou thérapeutiques. Malheureusement le thymus est un organe extrêmement sensible à quantité de facteurs ambiants et il est le plus souvent très difficile de les éliminer tous expérimentalement quelles que soient les précautions prises dans l'élevage des animaux. De plus, rien jusqu'à présent ne permet d'intégrer le thymus de façon formelle dans le système endocrinien. Les méthodes qui ont si remarquablement réussi dans l'étude des autres glandes endocrines ne lui sont peut-être pas parfaitement adaptées.

CHAPITRE III

PHYSIO-PATHOLOGIE CLINIQUE DU THYMUS

I. - LES METHODES D'EXPLORATION

Ces méthodes sont au nombre de trois principales, dont la valeur est bien différente. On peut s'adresser :

- soit aux tests biologiques,
- soit aux renseignements fournis par l'examen physique et avant tout la percussion,
- soit enfin aux méthodes radiologiques.

1°) LES TESTS BIOLOGIQUES ne retiendront pas longtemps notre attention. De nombreuses réactions ont été décrites, hormo-réaction, enzymo-réaction, considérées comme spécifiques par les auteurs qui les ont proposées. A l'usage, leur valeur est apparue inexistante. On peut en dire autant de la réaction d'Amato. Les intradermo-réactions tentées avec l'extrait thymique ne donnent pas de résultats différents de ceux obtenus avec n'importe quel extrait contenant des protéines animales. Si en effet on déprotéinise l'extrait employé, les réactions disparaissent.

Les méthodes interférométriques ont eu leur heure de vogue. Elles semblent actuellement complètement abandonnées, car sujettes à de trop nombreuses critiques.

Enfin l'influence qu'exercerait la sécrétion thymique sur d'autres glandes endocrines et que certains ont voulu juger

d'après les modifications du métabolisme basal, n'est pas encore assez connue pour qu'on puisse y attacher une valeur absolue.

2°) LES RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR LA PERCUSSION ont été très étudiés avant l'apparition de l'ère radiologique. Les auteurs se sont attachés à délimiter par la percussion de la région sternale l'aire de matité thymique. C'est le classique triangle de Blumenreich dont les limites normales sont :

- une base supérieure passant par le bord du manubrium et la ligne joignant les deux articulations sterno-claviculaires,
- un sommet inférieur situé légèrement à gauche de la ligne médiane au niveau de la 2^e côte,

- deux côtés obliques dont le droit ne dépasse pas le bord sternal, dont le gauche en est éloigné de 6 mm. environ.

Certains (Hecssinger) ont insisté sur l'existence de deux zones mates, l'une externe de matité relative, l'autre centrale de matité absolue. D'autres, comme Nobécourt et Tixier, attachent plus de valeur à l'existence d'un changement de tonalité avec sensation de résistance au doigt. Enfin, la zone de matité se modifie avec les mouvements respiratoires (Boggs).

Pour la plupart, la percussion doit être douce, minutieuse, allant du dehors vers la ligne médiane. Pende préfère un mode particulier de percussion qu'il dénomme « perçante » (percussion forte faite avec l'extrémité du doigt perpendiculaire à la paroi).

Quelle valeur faut-il attribuer aux résultats fournis par la percussion ? Il semble qu'elle soit des plus discutables. La zone de matité est le plus souvent d'une découverte difficile. Elle peut varier en raison de facteurs indépendants du thymus : ainsi l'empiétement plus ou moins marqué de la languette pulmonaire marginale antérieure devant la glande ; ainsi encore la position de la tête du sujet : la matité thymique disparaît lorsqu'elle est en hyperextension (Blackfern).

Chez le nourrisson, Marfan n'attache pas de valeur absolue à la matité thymique et Mouriquand juge les renseignements fournis par la percussion comme tout à fait négligeables.

Chez l'enfant plus grand, nous avons personnellement procédé à de nombreux examens et n'en avons jamais tiré de renseignements très précis.

3°) C'est donc AUX SIGNES RADIOLOGIQUES qu'il faut avoir recours et la multiplication des examens radiologiques du thorax a apporté ces vingt dernières années, une contribution importante à l'étude du thymus de l'enfant.

Pour juger la valeur de l'examen radiologique et en apprécier les difficultés, il convient de rappeler brièvement les différents éléments anatomiques qui, composant le médiastin supérieur, vont apparaître en même temps que le thymus sur la radiographie.

D'arrière en avant nous trouvons :

a) La colonne vertébrale dont la largeur de l'image est, chez le nourrisson, de 1 cm. et demi à 2 cm. en moyenne;

b) Le plan vasculaire constitué de droite à gauche par la veine cave supérieure, dont le bord externe monte vers la clavicule légèrement oblique en haut et en dehors, la portion horizontale de la crosse de l'aorte dont la partie descendante se projette sur le bord gauche de la colonne, au niveau soit D₃-D₄ soit au bord supérieur de D₄, enfin les vaisseaux pulmonaires qui sont plus en arrière et en dehors. La largeur du plan vasculaire est en moyenne, suivant l'âge, de 3 cm. 5 à 4 cm., pour Mouriquand et Bernheim. Pour Carr, qui l'a mesurée au niveau de la 3^e vertèbre dorsale, elle varie entre 2 cm. 7, 3,1, 4,5 et 4,6.

c) Enfin le plan du manubrium sternal dont la partie ossifiée est large, chez le nourrisson, de 1 cm. à 1 cm. et demi.

Entre le plan vertébral et le plan vasculaire descendent verticalement œsophage et trachée dont la clarté apparaîtra à l'examen radiologique.

Entre le plan vasculaire et le sternum se trouve le thymus : il comble l'espace intervasculo-cardiaque de Delherm et Chaperon.

La difficulté de l'interprétation des radiographies du médiastin supérieur vient du fait que l'ombre des organes varie suivant certaines circonstances.

Nous n'insisterons pas sur l'importance des clichés pris en position strictement frontale. Les modifications qu'entraîne toute déviation à droite ou à gauche apparaissent évidentes.

Plus intéressantes sont les modifications suivant le temps respiratoire qui existent quel que soit l'âge de l'enfant. En effet, l'ombre du médiastin supérieur s'allonge et s'affine au cours de l'inspiration, se raccourcit et se tasse à l'expiration. Les clichés ordinaires font apparaître très nettement ce changement et des méthodes plus perfectionnées, telles que la cinéradiographie (Hasley et Tomasi) permettent de le chiffrer en largeur à plus d'un centimètre. Il convient donc de pratiquer l'examen radiologique le sujet en apnée. Chez le nourrisson où cette condition ne peut être obtenue, il convient suivant les conseils de Duhem « de saisir le moment précis où le poumon s'éclaire brusquement à l'inspiration, où le diaphragme s'abaisse et où l'air a pleinement pénétré les alvéoles pulmonaires ». Chez l'enfant plus grand, il nous semble préférable de prendre le cliché en apnée à un stade de repos respiratoire intermédiaire à l'inspiration ou à l'expiration complète : de la comparaison de clichés pris à divers stades respiratoires, il apparaît que cette condition permet d'obtenir les images les plus conformes à la réalité.

A côté des modifications respiratoires, chez le nourrisson, d'autres facteurs interviennent. Le cri, la toux, amènent une vasodilatation marquée et élargissent l'ombre médiastinale. La position couchée qui refoule les organes abdominaux et soulève le diaphragme aplatit le thorax et tasse les organes médiastinaux. L'ombre médiastinale « dépasse d'au moins un centimètre de chaque côté l'ombre vertébro-sternale lorsque l'enfant est debout alors qu'elle dépasse en moyenne cette ombre de deux centimètres lorsque l'enfant est couché ». La nécessité du cliché en position debout s'impose donc chez le nourrisson. Chez l'enfant plus grand l'influence de la position est moins nette et disparaît rapidement avec l'âge. Une

aérogastrie, une aérocolie importante peuvent aussi chez le nourrisson modifier l'image médiastinale.

L'influence de la révolution cardiaque est diversement appréciée. Réelle pour les uns, elle est niée par d'autres. (De Buys).

Enfin, les radiographies doivent toujours être obtenues par téléradiographie qui atténue la pulsativité des organes, rend la nécessité du centrage moins rigoureuse et donne des images en vraie grandeur. Réalisée chez un nourrisson avec les précautions que nous venons d'indiquer — stade inspiratoire, enfant calme, position debout — une téléradiographie du médiastin supérieur ne permet pas de déceler l'image d'un thymus normal. Celle-ci est en effet entièrement comprise dans l'image vasculaire. Chez l'enfant plus grand, on note parfois une image pédiculaire un peu particulière avec élargissement de l'ombre et arc moyen rectiligne et légèrement dévié à gauche. Cet aspect est très net sur une radiographie reproduite dans l'Atlas de radiologie clinique du cœur et des gros vaisseaux de Laubry et de ses collaborateurs. Il s'agit d'une fille de huit ans. Nous l'avons nous-même noté à plusieurs reprises et pensons que le thymus entre pour une certaine part dans l'apparition de cet aspect un peu spécial.

De toute façon, malgré de multiples précautions, les méthodes radiologiques ordinaires ne permettent guère l'exploration d'un thymus normal. Nous avons pensé qu'en appliquant au thymus la méthode planigraphique on pourrait obtenir des renseignements plus précis. Il n'est pas nécessaire de rappeler le principe ou la technique de cette méthode qui est maintenant fréquemment employée en radiologie pulmonaire. Dans l'exploration du médiastin supérieur elle permet d'éliminer au maximum les images vasculaires. Elle fait apparaître, coiffant le cœur, une ombre homogène dont l'aspect sera décrit plus loin et que nous interprétons comme due à l'opacité thymique.

Si en effet on compare les planigrammes passant de centimètre en centimètre du plan sternal au plan trachéal, on

s'aperçoit que l'ombre cardiaque se modifie progressivement. A 2 ou 3 centimètres du plan sternal l'ombre thymique est particulièrement nette, puis ses bords s'estompent, son opacité diminue, à 4 ou 5 centimètres elle est à peine visible alors que les vaisseaux sont très nets et que la trachée apparaît. Celle-ci est très visible à 6 ou 7 centimètres. Ces données s'entendent chez un enfant de 6 à 7 ans.

Si d'autre part on suit l'évolution de l'ombre médiastinale supérieure obtenue sur le planigramme passant à 2 ou 3 centimètres du sternum, en comparant les clichés d'enfants de différents âges, on voit que cette image se modifie avec la croissance et en particulier subit une nette augmentation à la période pubertaire. Enfin, dans un certain nombre de cas, nous avons pu constater une nette diminution de l'ombre médiastinale supérieure en comparant les clichés pris avant et après irradiation par les rayons X. Ces faits seront développés plus loin. Mais la coïncidence de ces modifications radiologiques avec ce qu'on sait de l'évolution anatomique du thymus, nous autorise, à notre avis, à considérer l'image ainsi obtenue comme étant bien constituée par le thymus lui-même.

Tous les examens que nous avons pu faire ont été pratiqués dans le service d'électroradiologie de la Pitié que dirige le Docteur Delherm. Il a mis à notre disposition avec une amabilité et une obligeance dont nous lui sommes très reconnaissant, son matériel et son personnel. La plupart des clichés sont dus soit à notre collègue et ami Lefebvre, soit au Docteur Dumas. Nous les en remercions tous deux bien vivement.

Après quelques essais préalables, la technique suivante a été fixée et poursuivie par la suite :

- Planigramme de Ziedses des Plantes (Massiot);
- Incidence antéro-postérieure ;
- Distance anticathode film 1 m.;
- Intensité : 55 milliampères;
- Pénétration : 70 kw. ;
- Temps de pose : 6/10 de seconde;

— Déplacement circulaire de l'ampoule. Diamètre : 12 cm.

— Grille anti-diffusante.

La méthode planigraphique nous a donné d'excellents résultats tant qu'on s'adresse à des enfants dont l'âge permet d'obtenir une immobilité absolue. Elle est malheureusement de ce fait inapplicable à des enfants très jeunes. Tous les essais que nous avons tentés chez le nourrisson ne nous ont donné que des clichés illisibles en raison des mouvements de l'enfant. La difficulté de l'exploration radiologique du thymus normal du nourrisson reste entière et c'est pour essayer de la vaincre qu'on a pu proposer récemment deux techniques nouvelles.

Pancoast, d'une part, a insisté sur l'intérêt des examens en position transverse et des modifications de l'image trachéale. Cette méthode est surtout utile en cas de thymus pathologique.

Pereiras et Castellanos d'autre part ont proposé les clichés après pneumo médiastin antérieur. Cette méthode leur a donné des résultats intéressants. Elle serait inoffensive même chez le tout jeune enfant. Mais elle ne semble pas avoir été mise en pratique en dehors de ses promoteurs.

II. - LE THYMUS DU JEUNE ENFANT

A) L'HYPERTROPHIE THYMIQUE DU NOURRISSON

La fréquence et le rôle pathogène de l'hypertrophie thymique du nourrisson ont subi des fortunes diverses depuis que Barns en 1821 accusa l'hypertrophie thymique de comprimer la trachée et que Kopf, en 1830, lui attribua les crises de spasme glottique dénommées par lui « asthme thymique ».

Avant l'ère radiologique, la difficulté de mettre cliniquement en évidence un thymus hypertrophié explique les divergences d'opinion que susciterent les constatations de Burns et Kopf. Mais l'examen radiologique du thorax, semblant mon-

trer des images médiastinales élargies dans certains cas de stridors du nourrisson, et l'efficacité du traitement radiothérapique apportèrent des arguments nouveaux aux partisans du rôle pathogène du thymus hypertrophié.

Depuis, cependant, les données jusqu'alors classiques ont été passées au crible d'une critique sévère. Celle-ci a montré grâce à de nouvelles recherches anatomiques, cliniques et radiologiques que si l'hypertrophie thymique du nourrisson ne doit pas être rayée de la pathologie infantile, elle constitue cependant une éventualité exceptionnelle.

Nous décrirons successivement :

— Le syndrome clinique.

— Les signes radiologiques,
nous réservant de montrer en exposant le diagnostic les réserves nécessaires.

I. SIGNES CLINIQUES. — Ils ont été remarquablement exposés par M. Marfan dont nous allons résumer la description.

Affection du premier âge, exceptionnelle après un an, l'hypertrophie thymique se manifeste par des signes fonctionnels et des signes physiques.

a) *Signes fonctionnels.* — Ce sont eux qui font pratiquer l'examen et penser au diagnostic. Trois principaux sont à envisager :

— Le cornage peut apparaître dès la naissance ou au contraire après un temps de latence. Son installation est alors brusque, la respiration de l'enfant étant jusque là normale. C'est un cornage permanent, prédominant à la fin de l'inspiration. Il s'accroît en décubitus ou par extension de la tête. Il n'est pas modifié par l'occlusion du nez. Il s'atténue seulement au cours du sommeil sans disparaître.

— La dyspnée accompagne le cornage. Sur un fond de dyspnée permanente, se greffent des accès paroxystiques qui peuvent durer plusieurs minutes. Au cours des accès la dyspnée s'accroît et le stridor devient intense. Le tirage sus et

sous sternal est très marqué. Ces accès de suffocation, parfois mortels, s'amendent habituellement.

— La cyanose accompagne stridor et dyspnée. Elle augmente au cours des crises paroxystiques.

Fait important, cette triade symptomatique ne s'accompagne pas de modification de la voix ou du cri.

b) *Signes physiques.* — La percussion de la région thymique cherche à délimiter une augmentation de l'aire de matité. Nous avons déjà montré comment on projette classiquement un thymus normal. Le débord large à gauche ou à droite du sternum de la limite de matité thymique peut faire penser à l'hypertrophie de l'organe. Un signe plus intéressant est la mobilité de cette matité avec les changements de position, principalement l'extension forcée de la tête.

— La palpation peut parfois percevoir au-dessus du manubrium un pôle thymique faisant saillie à la fin de l'expiration sous forme d'une masse molle : c'est le signe de Rehn. Il est inconstant et ne serait pas très spécifique. (Mouriquand et Bernheim).

— D'Oelsnitz considère comme un signe important la cessation des troubles respiratoires par refoulement du pôle supérieur de la glande derrière le manubrium.

II. SIGNES RADIOLOGIQUES. — Le thorax normal du nourrisson présente sur un cliché radiographique une ombre médiane qui a la forme d'une bouteille à long col (Marfan). Ce col s'étend de D_1 - D_2 à D_4 - D_5 . Nous avons vu lors d'un chapitre précédent que le thymus normal n'était pas accessible à la radiographie, car il est entièrement compris dans l'ombre sterno-médiastino-vertébrale.

Dès que le thymus dépasse les dimensions normales on voit ses lobes faire saillie de chaque côté de l'ombre sternale. Son aspect présente alors des caractères particuliers :

— contours rectilignes et symétriques,

— contours non pulsatiles tranchant par leur netteté sur les plages pulmonaires,

- opacité uniforme prolongeant celle du cœur,
- opacité intense aussi marquée que celle du cœur.

Sur le cliché de face l'ombre thymique peut être symétrique et remonter vers la région sus-claviculaire présentant une limite oblique en haut et en dehors. Au niveau de la clavicule ce bord présente souvent une encoche qui pour certains est très caractéristique et donne à l'image totale un aspect qu'on a décrit de diverses façons : en sablier, en gourde, en tromblon. Parfois les encoches sont situées plus bas et donnent l'aspect en calebasse avec deux portions une petite supérieure thymique, une volumineuse inférieure cardiaque. Dans d'autres cas, l'ombre est asymétrique et déborde plus d'un côté.

Sur le cliché de profil, l'ombre thymique est antérieure. Rétro-sternale, elle coiffe le cœur en « meule de foin » et respecte le médiastin postérieur et les sinus pleuraux.

A côté de ces images caractéristiques, d'autres auteurs ont insisté sur quelques aspects atypiques qui pourraient faire penser à une hypertrophie thymique, image en brioche déformant le cœur et s'étalant sur les vaisseaux de la base (Lamy); image en colonne, bulbaire, pédiculaire (Liss); image globuleuse et bas située, pouvant ne déborder qu'à droite. (Duhem).

Certains ont cherché à interpréter l'élargissement du médiastin supérieur en fonction de la largeur du thorax. F.-O. Coe a comparé la largeur interne du thorax à la hauteur de la 2^e articulation chondrosternale et le diamètre de l'ombre sus-cardiaque à ce niveau. Celui-ci occupe 32 % de la largeur totale à 3 mois, 35 % à 20 mois en cas de thymus normal, 40 % et 45 % en cas de thymus hypertrophié.

Pour mettre en évidence la compression trachéale à laquelle certains attribuent les troubles respiratoires liés à l'hypertrophie thymique, Pancoast a préconisé l'étude de la trachée de face et de profil. Elle serait refoulée latéralement (cliché de face), rétrécie à sa partie supérieure lors de l'inspiration, et aplatie lors de l'expiration (cliché de profil). Pour

Hasley, cependant, les études cinéradiographiques montrent seulement un déplacement et une compression intermittente de la trachée.

FORMES CLINIQUES. — L'hypertrophie thymique peut réaliser des aspects cliniques un peu particuliers :

a) Suivant les symptômes, on peut décrire :

— des formes latentes révélées par des accidents respiratoires paroxystiques,

— des formes cyanotiques faisant penser à une cardiopathie congénitale,

— des formes à début progressif où des accidents bénins se succèdent avant l'apparition des grandes crises typiques.

b) Suivant l'association :

— L'hypertrophie thymique peut être associée à la spasmodie et son diagnostic devient alors difficile la plupart des symptômes (spasme de la glotte, pyloro-spasme, vomissements) étant rattachés à cette dernière qui en est en effet la cause habituelle.

— L'hypertrophie thymique peut s'associer à l'hypertrophie cardiaque essentielle du nourrisson. Elle ne donne pas alors de signes particuliers et est le plus souvent une découverte anatomique. Cependant, sa relative fréquence a fait considérer par certains auteurs le thymus hypertrophié comme responsable des accidents de défaillance cardiaque, par variation de pression intra-médiastinale (Oberndorffer). D'autres voient dans l'association gros thymus-gros cœur une variété de l'état thymo-lymphatique et parlent d'infiltration lymphocytaire du myocarde (Riesenfeld). En réalité, en dehors des cas d'infiltration glycogénique (J.-C. Pompe), la pathogénie de l'hypertrophie cardiaque essentielle du nourrisson est encore obscure. R. Debré voit dans l'association à l'hypertrophie thymique le résultat « d'un trouble nerveux trophique ou même constructif provoquant une hypertrophie locale, un gigantisme partiel ».

Nous venons d'exposer brièvement les signes cliniques et radiologiques qui constituent le syndrome classique attribué à l'hypertrophie du thymus.

Il reste à discuter le diagnostic de chacun des symptômes exposés. Cette critique montrera que les signes cliniques et les signes radiologiques nécessitent dans leur interprétation une grande circonspection.

DIAGNOSTIC DES SIGNES CLINIQUES. — L'erreur des anciens auteurs a été de croire que les troubles décrits sous le nom d'asthme thymique étaient bien particuliers à l'hypertrophie thymique et ne pouvaient pas relever d'autres origines. Or, la vérité est toute différente et l'hypertrophie thymique apparaît comme exceptionnellement en cause.

1°) Le stridor et le cornage se rencontrent dans beaucoup d'affections.

a) L'obstruction nasale du nourrisson (coryza ou adénoïdes précoces);

b) Le stridor laryngé congénital : il serait intermittent, uniquement inspiratoire, avec moins de paroxysmes, diminuant pendant le sommeil. Cependant avant de rapporter à une hypertrophie thymique supposée un stridor permanent, avant de chercher son origine, à défaut du thymus, dans des altérations des filets nerveux présidant aux mouvements du larynx (Turner, Thonsen, Finhelstein), il convient de pratiquer un examen laryngoscopique. Il est souvent difficile chez le nourrisson, mais peut montrer la raison du stridor la plus fréquente : une cause locale. (H. Sergent, thèse Paris, 1934).

— malformation de l'orifice supérieur du larynx, de l'épiglotte (enroulement de l'épiglotte), des kystes arythéno-épiglottiques (rapprochement des arythénoïdes),

— kystes congénitaux de la fossette glosso-épiglottique,

— malformations de la base de la langue (angiome, macroglossie des mongoliens et des myxœdémateux).

c) Les corps étrangers du larynx et de la trachée lorsque est survenue leur phase de tolérance peuvent n'être décelés

qu'à l'examen laryngoscopique ou trachéo-bronchoscopique.

d) Les tumeurs congénitales (papillomes du larynx, goitre congénital, thyroïde linguale) visibles à l'examen laryngoscopique.

e) Les sténoses trachéales et œsophagiennes congénitales.

f) Une place à part doit être réservée au laryngo-spasme lorsque s'associent des signes de spasmophilie (S. de Chvostek, de Weiss, de Lust) avec hypocalcémie. La spasmophilie est une cause fréquente de spasme glottique. Celui-ci est de courte durée et dans les intervalles la respiration est normale. D'ailleurs spasmophilie et hypertrophie du thymus peuvent coexister (Mouriquand et Bernheim).

g) Il sera plus facile d'éliminer la laryngite striduleuse, les laryngites aiguës, les abcès rétropharyngiens.

2° La dyspnée doit faire éliminer les crises d'asthme vrai.

3° La cyanose enfin fait bien plus penser à une cardiopathie congénitale qu'à l'hypertrophie thymique. Si celle-ci a pu simuler parfois une maladie bleue (obs. de Fontanel, Rochedieu et Speder), elle reste une cause tout à fait exceptionnelle de cyanose chez le nouveau-né (Morgan et Brown, 1935).

4° Nous ne discuterons pas les renseignements fournis par la percussion ou la palpation. Nous avons dit plus haut qu'on ne peut leur attribuer qu'une valeur relative.

5° Il faut enfin insister particulièrement sur le fait que nombre de thymus hypertrophiés ne donnent aucun signe clinique. On verra plus loin qu'au cours des leucémies des thymus de 150 à 200 gr. ne se sont révélés par aucun des signes attribués habituellement à l'hypertrophie thymique.

DIAGNOSTIC DES SIGNES RADIOLOGIQUES. — Lorsque les examens radiologiques du thorax du nourrisson se sont multipliés et que les auteurs ont cherché à identifier l'hypertrophie thymique, on a été surpris du nombre considérable d'images médiastinales élargies que faisaient découvrir des examens systématiques. Pour ne citer que quelques résultats américains, Peterson et Miller en 1924 trouvent une proportion de

43 % d'image médiastinale élargie chez le nourrisson. La même année Hardy trouve 50 %, en 1930 Singleton trouve 35 %, Podlasky et Kohn également. Greenthal sur 90 nourrissons en trouve 87 à thymus élargi. La plupart de ces enfants ne présentaient cependant aucun signe clinique particulier. L'hypertrophie thymique constituait-elle donc une affection à la fois si fréquente et si latente ?

Des recherches plus précises sont venues répondre à cette question. On a essayé de superposer les images radiologiques aux constatations anatomiques. On s'est alors aperçu que bien souvent la radiologie est en défaut. Lesné, Richard et Lièvre trouvent chez un nourrisson de 6 mois une image d'hypertrophie thymique. L'enfant meurt. A l'autopsie le thymus pèse 2 gr. 50. Rudisill en 1932 compare les résultats radiologiques et les examens anatomiques du Children Memorial Hospital de Chicago. Sur 60 enfants de moins de 1 an, il trouve 29 ombres anormales, sur 88 autopsies il trouve seulement 1,1 % de gros thymus.

La radiologie a donc donné des résultats trompeurs. C'est qu'on n'a pas tenu compte des causes d'erreurs que nous avons signalées dans un chapitre précédent et qui découlent de la position, du moment de la respiration, du plus ou moins bon centrage. Rappelons qu'on ne peut chez le nourrisson explorer le thymus qu'en prenant la radiographie en station verticale, en apnée ou à la fin de l'inspiration, en position strictement frontale, avec une pose très courte, par téléradiographie. Il faut encore se tenir loin des périodes digestives, le volume du thymus augmentant pendant la digestion (Schwarzenberg-Lobek, 4^e Congrès Panaméricain de l'enfant).

Obtenue dans ces conditions, une image anormale du médiastin supérieur prend toute sa valeur. Cependant avant de parler d'hypertrophie thymique, il faut encore éliminer bien d'autres possibilités :

a) L'adénopathie trachéo-bronchique qui atteint souvent de préférence les ganglions prétrachéaux droits entre aorte et V.C.S. Cependant, de face, l'ombre apparaît polycyclique à

contours flous, souvent noyée dans la réaction parenchymateuse voisine, de profil elle comble le médiastin postérieur, laissant clair l'espace rétro-sternal.

b) Les pleurésies médiastinales sont éliminées par le cliché de profil.

c) La broncho-pneumonie pseudolobaire donne une image non homogène. Sa limite scissurale est nette.

d) Les affections cardiaques : la péricardite, l'hypertrophie cardiaque essentielle du nourrisson. Pour cette dernière, nous avons dit qu'elle peut s'associer à l'hypertrophie thymique.

e) Enfin le groupe important des tumeurs intra-thoraciques :

— Le goitre bénin, de face l'ombre remonte plus haut vers le cou, de profil l'ombre descend en doigt de gant jusqu'à l'aorte occupant à la fois médiastin supérieur et antérieur.

— Le kyste dermoïde du médiastin, tumeur unique adhérent en squelette en avant, au péricarde et à la trachée en arrière.

— Le lymphocytome polycyclique très étendu descendant le long du cou, recouvrant les champs pulmonaires. Il peut d'ailleurs être à point de départ thymique.

— La maladie de Hodgkin bilatérale débordant le médiastin postérieur, donnant une ombre polycyclique.

Les tumeurs malignes se distinguent du gros thymus par leur extension plus grande, plus rapide, la déviation considérable de la trachée qu'elles entraînent.

Signalons encore le diagnostic exceptionnel soulevé par un abcès froid sternal, un abcès pottique (Pehu et Bertoye).

Cependant, quel que soit le soin pris dans l'obtention du cliché et dans la discussion du diagnostic on doit admettre que « les arguments radiologiques ne peuvent pas toujours être considérés comme indiscutables dans le diagnostic de l'hypertrophie du thymus ». (E. Suer-Ordenez, Congrès du Lymphatisme, La Bourboule, 1924).

De cette discussion, nous pouvons conclure que l'affirmation de l'hypertrophie thymique comporte obligatoirement

l'association d'un syndrome clinique au complet, d'une image radiologique caractéristique, d'un examen endoscopique négatif. C'est à ce prix qu'on pourra en porter le diagnostic et en instituer la thérapeutique. Mais de telles conditions en réduisent singulièrement la fréquence.

PATHOGÉNIE. — Comment agit l'hypertrophie thymique pour réaliser les signes cliniques constatés dans les rares cas où on peut affirmer son existence ?

— La première hypothèse qui vient à l'esprit est celle de la compression trachéale, entraînant une déformation permanente de l'organe. Celle-ci a été vue à la laryngoscopie par Halstedt, Chevalier-Jackson, Klissin. Cependant, il n'est pas sûr que le thymus en soit responsable. Scheele a en effet montré que pour réaliser une compression de la trachée suffisante pour s'opposer au passage normal de l'air, il fallait exercer sur elle des pressions considérables de l'ordre de 700 à 1.000 grammes. D'autre part, si le thymus est responsable de la déformation trachéale, celle-ci devrait disparaître lorsque l'hypertrophie thymique a été traitée par radiothérapie. Or, il n'en est rien. Une observation de Weill-Hallé et G. Dreyfus-Sée montre que si la radiothérapie peut faire disparaître l'ombre thymique, elle ne supprime pas la déviation trachéale et laisse persister le cornage que celle-ci provoque. D'ailleurs, les modifications de la trachée se produisent habituellement au niveau de la portion intra-thoracique, là où le thymus peut trouver la place nécessaire pour s'hypertrophier. Aussi a-t-on cherché l'origine de la compression trachéale dans des adénopathies associées (Cozzolino), dans la rétraction des aponeuroses intra-thoraciques (Marfan), etc...

Peut-être doit-on voir dans la coexistence d'un gros thymus et d'une trachée déformée le témoignage d'une malformation simultanée congénitale ?

— D'autres auteurs ont surtout incriminé la compression des vaisseaux au niveau du cœur qui semble exceptionnelle.

— Enfin, on peut aussi penser à la compression de filet nerveux et en particulier le phrénique, le vague, le récurrent,

ETIOLOGIE GÉNÉRALE ET THÉRAPEUTIQUE. — L'étiologie de l'hypertrophie thymique n'est pas connue. Il est vraisemblable qu'il s'agit d'une altération organique d'ordre constitutionnel et congénital.

Le rôle de l'hérédo-syphilis serait important pour certains. Il est réel que les signes d'hypertrophie thymique coexistent fréquemment avec des stigmates de spécificité congénitale. Marfan dès 1910, puis Crémieu, Barbier, Vacher, Mouriquand et Colrat ont insisté sur ce fait.

L'hypertrophie thymique a souvent un certain caractère familial. J. Hallé l'a vue chez deux jumeaux. Souvent elle apparaît chez les enfants d'une même famille (Bliss). Certains auteurs ont insisté sur le rôle que jouent l'obésité des parents, un facteur dysthyroïdien chez la mère. Tous ces faits ne sont encore que des hypothèses mais tendent cependant à faire de l'hypertrophie thymique une affection liée à la constitution générale de l'enfant.

Le traitement avant la radiothérapie a été chirurgical. La thymectomie surtout pratiquée par V. Veau a donné des résultats intéressants. Il s'agissait d'ailleurs toujours de thymectomie partielle. Puis est venue l'ère radiothérapique et ce traitement est actuellement le seul qu'on puisse proposer. La radiothérapie fait « fondre le thymus comme le sucre dans l'eau ». Elle doit être appliquée par petites doses répétées et convenablement filtrées. Certains auteurs (Wood) ont préconisé la radiumthérapie, méthode qui ne semble pas avoir eu beaucoup d'adeptes.

On associera au traitement radiothérapique un traitement spécifique en cas de signes d'hérédo-syphilis, un traitement vitaminé et recalcifiant joint aux R.U.V. dans les cas où un élément de spasmophilie s'ajoute à l'hypertrophie thymique.

Le meilleur critère du diagnostic de l'hypertrophie thymique est l'efficacité de la radiothérapie. Si les troubles disparaissent par ce traitement, si les accidents dyspnéiques cessent, c'est qu'en effet le thymus hypertrophié était responsable.

B) LES ATROPHIES THYMIQUES DE LA PREMIERE ENFANCE

Nous ne nous arrêterons pas longtemps aux cas exceptionnels d'atrophie thymique congénitale. Elle a été décrite par Bourneville et Katz chez des enfants anormaux, par Bischoff chez des nouveaux-nés chétifs morts peu de temps après leur naissance. Plus récemment Simmoni l'a souvent trouvée chez des enfants nés de parents atteints de pellagre et Pende la croit fréquente chez les enfants de tuberculeux.

Dans la majorité des cas, l'atrophie thymique est acquise et constitue une découverte anatomique. Pendant longtemps les auteurs n'ont pas été d'accord sur le poids exact du thymus normal du nourrisson. Ces divergences s'expliquent par l'extrême sensibilité du thymus aux infections, aux troubles de la nutrition qui entraînent rapidement la diminution de son volume. Ainsi les descriptions anatomiques données autrefois sont-elles toutes entachées d'erreur, car elles répondent en fait à des thymus pathologiques. Ainsi Sappey et Cruveilhier estiment le poids du thymus du nourrisson à 2-3 grammes, Testut et Cruchet à 3-6 grammes, de même que Simon, Poirier, Olivier, Haller. Cependant, déjà Haugsted, Meckel, Friedleben parlent de chiffres plus élevés 12, 14, 20 grammes et les recherches plus récentes ont montré que ces auteurs étaient dans le vrai. Les chiffres fournis par Hammar sont de 13 gr. 15, par Bratton de 13,98, par Schridde de 13, par von Sury de 14, par E. Boyd de 11, par Karsaminov de 11,7. Une statistique du London Hospital Pathological Institute portant sur 327 cas trouve une moyenne de 11,19. Nous avons autopsié un certain nombre de nouveaux-nés morts à leur naissance (traumatisme obstétrical, etc.), à la Maternité de l'hôpital Beaujon et avons trouvé des chiffres variant suivant le poids de l'enfant entre 13 grammes pour un poids de 2.900 et 21 grammes pour un poids de 3.500. Par contre, chez une prématurée de 7 mois pesant 1.400 grammes le thymus était seulement de 6 grammes. Le thymus du nourrisson est donc normalement bien plus volumineux que ne le

croyaient les classiques. Cette notion est importante : en effet un thymus de ce poids n'est pas un thymus hypertrophié et sa découverte ne permet pas de le rendre responsable des accidents observés.

Ces notions admises, on peut dire que tout processus pathologique à évolution chronique entraîne chez le jeune enfant (comme d'ailleurs chez le sujet plus âgé) une atrophie rapide de l'organe. Les accidents aigus tuant rapidement ont en général une action moins marquée. Friedleben l'avait noté autrefois. Il trouvait une atrophie thymique à 7 gr. 34 en cas de maladie aiguë et à 2 gr. 37 en cas de maladie chronique chez des enfants de moins d'un an. Chez une fille de 3.100, morte à 19 jours de broncho-pneumonie, nous avons trouvé un thymus de 7 gr. 25. Le chiffre le moins bas cité par Odinet provient également d'un nourrisson de 7 mois mort d'une rougeole suraiguë.

Parmi les infections chroniques, la tuberculose joue un rôle important. On a dit que les enfants porteurs de gros thymus devenaient rarement tuberculeux. On a insisté sur la rareté de la tuberculose thymique. De fait Roger et Ghika n'en rapportent qu'un seul cas. Bastenié qui a étudié 7 cas de tuberculose chronique et 14 cas de tuberculose aiguë n'a trouvé une atteinte tuberculeuse du thymus que dans un seul cas chez une fille de 7 mois. Il ne faut cependant pas déduire de ces faits comme l'ont voulu Armorino et Groenen l'existence d'un antagonisme entre thymus et tuberculose. Si les nourrissons porteurs d'un thymus normal deviennent plus rarement tuberculeux, c'est que le gros thymus indique un état de nutrition satisfaisant, à priori défavorable à l'éclosion de la tuberculose. Celle-ci, qu'elle soit aiguë ou chronique, s'accompagne toujours d'une atrophie thymique.

La syphilis congénitale entraîne aussi très souvent l'atrophie du thymus, bien qu'on ait voulu lui faire jouer un rôle dans le syndrome inverse. On peut en dire autant de toutes les suppurations un peu prolongées.

Les troubles digestifs qui entraînent si rapidement un état de dénutrition chez le nourrisson s'accompagnent de ce fait d'une atrophie thymique précoce. Rentrent dans ce cadre les syndromes cholériformes, les vomissements habituels. Mais c'est surtout au cours de l'athrepsie que l'atrophie thymique a été mise en valeur. Ces notions seront développées plus loin quand nous étudierons l'état du thymus au cours de l'hypotrophie de la seconde enfance. Disons seulement que les recherches de Lucien, de Tixier et de Mlle Feldzer, de Mattei ont été confirmées par de nombreux autres auteurs : il est constant de trouver à l'autopsie de nourrissons morts d'athrepsie un thymus considérablement atrophié, en dégénérescence scléreuse, comparable en tous points au thymus obtenu par le jeûne expérimental.

Nous avons vu que l'hypertrophie cardiaque essentielle du nourrisson pouvait coexister avec une hypertrophie de la glande. Par contre certaines autres malformations cardiaques congénitales peuvent entraîner l'atrophie thymique : telle la persistance du trou de Botal. Dans 5 cas étudiés par Bastenié, cet auteur a trouvé constamment un thymus involué.

La question a été posée de savoir quel était l'état du thymus chez les jeunes enfants atteints de la dystrophie congénitale appelée « mongolisme ». L'efficacité de l'opothérapie thymique dans certains cas a pu faire penser à une atrophie habituelle de la glande. C'est l'opinion de Tatafiore qui a trouvé une involution précoce du thymus dans deux cas de mongolisme. C'est aussi celle de Cozzolino, Lang, Sutherland, Rührah, qui l'ont trouvé involué ou atrophique. Par contre, autrefois, Hill, Tilloy, Comby avaient constaté un thymus normal. Peut-être se basaient-ils sur des notions anatomiques erronées et ont-ils considéré comme normal un thymus déjà fortement atrophique. Dans un cas plus récent Gordon aurait trouvé seulement une atrophie du cortex. Quoi qu'il en soit l'atrophie thymique ne saurait être considérée comme un facteur très important. Elle est seulement, une fois de plus,

le témoin fidèle des troubles généraux entraînés par le processus pathologique et n'intervient pas dans son déclenchement ou son aggravation. Les multiples circonstances au cours desquelles survient l'involution thymique chez le nourrisson montrent de façon évidente la non-spécificité d'une telle réaction.

C) LE ROLE DU THYMUS DANS L'ETAT THYMO-LYMPHATIQUE ET LA MORT SUBITE

C'est Paltauf qui, le premier, dans deux articles de la *Wiener Klinische Wochenschrift* parue en 1889 et 1890 a attiré l'attention sur un état constitutionnel spécial dont ferait partie l'hypertrophie thymique et qui exposerait fréquemment le jeune enfant à la mort subite. A vrai dire, il y avait déjà longtemps que l'attention des pédiatres avait été attirée par la découverte à l'autopsie des nourrissons morts subitement, d'un thymus d'apparence plus volumineuse que de coutume. Si l'on en croit J. Rührah (*Pediatrics of the Past New-York*, 1925), le fait avait déjà été relevé par Félix Plater en 1614. Après les études de Paltauf, de nombreuses observations ont complété sa description et Escherisch, constatant que le thymus hypertrophié coexiste souvent avec un développement particulier des ganglions lymphatiques, a proposé de donner le nom d'état thymo-lymphatique à cette constitution particulière.

Nous rappellerons brièvement quels en sont les symptômes cliniques :

a) Il s'agit d'enfants gras, bouffis, aux chairs molles et pâles, aux cheveux fins, souvent roux.

b) On note une hyperplasie de tout le système lymphoïde. Les ganglions sont très développés. La rate est grosse, de même que les amygdales. Les follicules de la base de la langue sont saillants (signe de Schridde).

c) On note presque toujours des stigmates de rachitisme sous forme de chapelet costal, déformations thoraciques, bourrelet épiphysaire, etc...

d) L'examen cardio-vasculaire montre habituellement une tension artérielle basse et une diminution du tonus vasculaire.

e) L'exploration du système neuro-végétatif montre que la vagotonie normale du jeune enfant est exagérée. Le réflexe oculo-cardiaque est toujours très marqué.

f) L'examen du sang révèle souvent une lymphocytose importante et le dosage de la glycémie donne habituellement des chiffres bas. Il y a souvent hydrémie et rétention aqueuse tissulaire avec résorption rapide de la boule d'œdème (Aldrich, Mac Clure).

g) Cet état prédispose à diverses manifestations morbides qui l'accompagnent en général :

— Les affections cutanées (impetigo, eczéma) et muqueuses (rhinites, conjonctivites) réalisant les éléments de la diathèse exsudative de Czerny;

— la spasmophilie avec ses crises de laryngo-spasme, son signe de Chvostek;

— les infections générales auxquelles ces sujets résistent mal et qui prennent souvent chez eux une allure rapidement fatale.

h) Enfin, la mort subite s'observe avec un maximum de fréquence chez les nourrissons thymo-lymphatiques. Cet état prédispose particulièrement aux syncopes opératoires et au syndrome hyperthermie-pâleur.

i) Il conviendrait d'ajouter à cette description les signes cliniques et radiologiques susceptibles de révéler l'hypertrophie du thymus, mais nous avons vu que la valeur des signes cliniques est très relative. Quant aux signes radiologiques, il convient, répétons-le, de les interpréter avec un soin rigoureux.

L'examen anatomique montre :

— Le développement important de tout le système lymphatique, ganglions, amygdales; follicules intestinaux.

— L'augmentation du volume de la rate.

— Le thymus serait constamment hypertrophié, parfois hémorragique.

— Il existe une hypoplasie vasculaire surtout aortique. Le cœur est souvent petit.

— Les poumons sont congestifs, hémorragiques, œdémateux.

— Le pannicule adipeux est abondant.

— Il y a hypoplasie de la moelle des os.

— Il y a hypoplasie des surrénales portant surtout sur la médullaire.

— On trouve souvent des malformations congénitales, telles que rein en fer à cheval, dolichocolon, etc...

Ces différentes lésions ont été groupées, suivant les auteurs, sous le nom d'état hypoplastique de Bartel ou d'état dégénératif de Bauer.

L'état thymo-lymphatique répond indiscutablement à une réalité clinique. Reste à préciser quel rôle le thymus peut jouer dans son apparition.

On peut remarquer tout d'abord qu'il est vraisemblablement inexact de rapprocher de façon aussi étroite le thymus du système lymphatique. Nous avons vu qu'histologiquement l'accord est loin d'être fait sur la nature lymphocytaire du thymocyte et que les partisans de cette hypothèse conviennent eux-mêmes que le lymphocyte trouvé dans le cortex thymique n'y est pas né mais constitue un élément émigré du milieu sanguin. Nous essaierons en concluant ce travail de montrer ce qui rapproche et ce qui sépare ganglion lymphatique et thymus. Disons de suite qu'il y a plus d'arguments qui plaident en faveur de la séparation anatomique et fonctionnelle des deux organes.

En second lieu, il n'est pas sûr que dans toutes les observations d'états thymo-lymphatiques, le volume du thymus soit anormal. Il faut tenir compte du fait que l'enfant a été frappé en pleine santé apparente et qu'une affection chronique n'a pu entraîner l'atrophie de la glande. Il s'agit donc bien plus souvent d'un thymus normal d'enfant en état de

nutrition satisfaisant que d'un thymus anormalement gros. Ces réserves nécessaires faites, il reste cependant des cas où la glande était vraiment volumineuse : 45 grammes dans une observation de Wulsten, 40 grammes dans un cas de Girard Salmon et Jouve, 50 et 70 grammes dans deux cas de Bastenié, 73 grammes dans un de Canelli. Waldbott et Anthony sur 34 cas d'état thymo-lymphatique relèvent 11 cas de morts subites où le thymus avait un poids moyen de 41 grammes 7.

On a cherché à rattacher à cette hypertrophie thymique la survenue de la mort subite.

On a parlé d'asphyxie par compression trachéale, hypothèse déjà soulevée par Kopp en 1830. Mais les recherches de Scheele citées plus haut contredisent cette manière de voir. On a invoqué la compression des gros vaisseaux, du cœur, des nerfs (phrénique, pneumogastrique, récurrent). Toutes ces hypothèses ne semblent guère fondées.

D'autres, abandonnant l'idée d'une compression, parlent avec Svehla d'hyperthymisation ou avec Moro, invoquent un mécanisme nerveux, rappelant l'innervation en partie commune du thymus et du cœur.

Toutes ces hypothèses ne tiennent guère devant les faits. Il est bien plus logique et satisfaisant d'admettre que dans l'état thymo-lymphatique, le gros thymus constitue seulement un des symptômes d'une constitution particulière. C'est à elle qu'on doit rattacher la survenue de la mort subite. Elle réalise un état humoral particulièrement instable et presque sensibilisé. Elle prépare le terrain aux déficiences glandulaires multiples (surrénale, thyroïde) qui accompagnent l'hypertrophie thymique. Elle explique ainsi sa fréquente association à la spasmophilie où le laryngo-spasme peut être mortel dès la première crise. Elle favorise le choc anaphylactique qui va entraîner la mort subite du nourrisson porteur d'un eczéma étendu et infecté. Elle rend compte de la fréquence du syndrome pâleur-hyperthermie post-opératoire que l'on attribue aujourd'hui soit à des déficiences glandulaires multiples (surrénales, foie), soit à une perturbation déclenchée au niveau

des centres neuro-végétatifs par l'excitation périphérique produite par le traumatisme chirurgical. Ainsi, la constitution thymo-lymphatique apparaît-elle comme associant à la fois l'instabilité humorale et le déséquilibre neuro-végétatif. Elle réalise un terrain éminemment favorable aux chocs anaphylactiques. C'est cette hypothèse, déjà émise en 1935 par Waldbott et Anthony, qui rend le mieux compte des faits dans l'état actuel de nos connaissances. Quant à l'origine profonde de la constitution thymo-lymphatique, elle nous échappe encore. Certains y font jouer un rôle prédominant à la syphilis congénitale. Elle est souvent héréditaire, familiale et l'on connaît une observation de deux jumeaux présentant l'état thymo-lymphatique, morts subitement à 36 heures de distance. (J. Hallé).

Au total, on voit que l'hypertrophie thymique apparaît comme accessoire dans la survenue de cet état pathologique. Elle constitue cependant un signe parfois avertisseur dans certaines formes frustes et de nombreux chirurgiens américains insistent sur la nécessité d'un examen radiologique du thorax du nourrisson avant toute intervention. Certains même, craignant les accidents syncopaux, préfèrent surseoir à l'intervention en cas d'image indiquant un thymus hypertrophié. Ils confient alors l'enfant au radiothérapeute en vue d'une irradiation préopératoire de la région thymique. Espèrent-ils par ce traitement modifier la constitution de l'enfant et réduire le risque de l'intervention ? Le résultat nous semble problématique et actuellement il est difficile, sinon de prévoir, du moins d'éviter ces morts subites et inopinées qui laissent le médecin désarmé. Mais on peut conclure qu'elles apparaissent aujourd'hui de moins en moins attribuées — et attribuables — à l'hypertrophie thymique.

III. - LE THYMUS AU COURS DE LA CROISSANCE ET A LA PUBERTE

A) EVOLUTION PHYSIOLOGIQUE

Pour les anatomistes du siècle dernier, le thymus constituait un organe destiné à une disparition précoce. « Le thymus, écrivait Cruveilhier, présente ce caractère remarquable d'être un organe transitoire appartenant essentiellement à la vie fœtale. On n'en rencontre pas même des vestiges chez l'adulte et chez le vieillard... Le thymus commence à apparaître au troisième mois de la grossesse. Il augmente de volume jusqu'au moment de la naissance. Suivant Meckel son volume absolu augmente jusqu'à la fin de la première et même de la deuxième année mais son volume relatif diminue notablement. A dater de deux ans, il diminue rapidement de volume et finit par s'atrophier complètement. A l'époque de la puberté, il est déjà remplacé par du tissu cellulaire et ce n'est que dans des cas exceptionnels qu'on en rencontre des vestiges chez l'adulte et le vieillard ». Cette opinion apparaît déjà un peu différente pour Sappey qui s'exprime ainsi : « A 15 ou 20 ans le thymus se trouve considérablement réduit ; à 20 ou 25 ans il n'existe plus qu'à l'état de vestiges ; à 30 ou 40 et surtout chez le vieillard il disparaît complètement suivant la plupart des auteurs. Mais un examen suffisamment attentif permet d'en retrouver quelques traces même dans la vieillesse la plus avancée ». Cependant les auteurs classiques tels Farret, Katz, Cruchet, Collin et Lucien considèrent que le thymus atteint son maximum de développement entre la deuxième et la troisième année pour décroître lentement ou rester stationnaire par la suite. Olivier dans sa thèse (1912) est du même avis. De même Rauber et Sokolov qui voient le poids de la glande décroître dès la 2^e année. L'augmentation du poids après la naissance serait faible, 2 grammes par an pour Olivier. A 25 ans il subsisterait seulement un reliquat

cellulo-graisseux, le corps adipeux rétro-sternal de Waldeyer décrit par cet auteur en 1890.

Cependant, si l'on compare ces données à celles de la physiologie comparée, on s'aperçoit que l'évolution du thymus animal est bien différente.

Chez le cobaye, Paton et Goodal trouvent le maximum de développement à la période pubertaire vers le 2^e, 3^e mois, alors que l'animal pèse 200 à 300 grammes.

De même chez le chat, le thymus ne commence à regresser que vers le 6^e mois et chez le chien vers le 4^e.

Gedda (1921), chez le lapin, voit l'involution thymique suivre l'installation de la puberté.

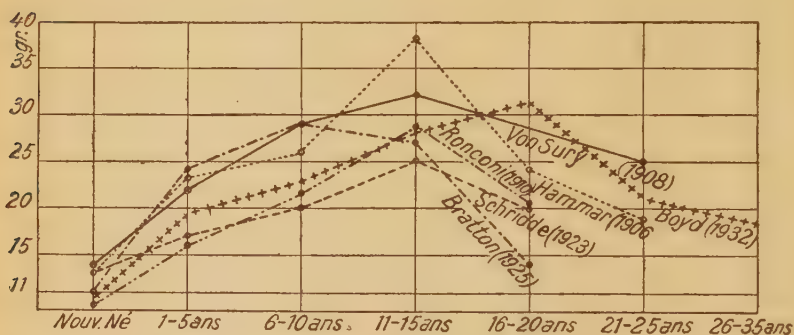
Chez le rat albinos, nous avons pu, grâce à de nombreuses autopsies à différents âges, établir une courbe de l'évolution pondérale du thymus. Ces recherches nous ont montré que le poids de l'organe s'élève rapidement jusqu'à 1 mois et demi environ, puis plus lentement jusqu'à 2 mois, puis baisse régulièrement jusqu'à 3 mois environ, époque à laquelle l'animal est apte à la reproduction. Ces résultats concordent entièrement avec ceux de Kinusaga.

Chez les oiseaux, le phénomène est plus complexe en raison de l'existence d'un thymus accessoire cloacal, la bourse de Fabricius. Selon Riddle et Frey (1925) dont les résultats sont tirés de l'étude de 903 pigeons, le poids du thymus chez cet oiseau est maximum trois mois après la ponte, dix semaines après l'éclosion. Cependant la maturité sexuelle ne s'achève qu'entre le cinquième et le huitième mois, soit trois à quatre mois après la régression du thymus. Chez le poulet, la bourse de Fabricius commence à diminuer à cinq mois au moment de la maturité sexuelle et elle disparaît à partir de la première année. Le thymus persiste parfois un peu plus longtemps.

Ainsi, si l'on met à part le cas des oiseaux, l'involution thymique attend la période pubertaire pour apparaître dans toute la série animale. Ces données permettent de supposer qu'il en est de même chez l'homme et que les résultats des anatomistes d'il y a trente ans sont inexacts. C'est, en effet, ce

qu'ont démontré des recherches plus récentes parmi lesquelles il faut citer celles de Friedleben, de Hammar (1906), de von Sury (1908), de Ronconi (1910), de Schridde (1923), de Bratton (1925), de Boyd (1932).

Lès résultats de tous ces auteurs sont concordants. Tous montrent que le poids du thymus, loin de diminuer après la deuxième année, s'accroît au contraire après cet âge de façon continue mais un peu irrégulière. Il est maximum aux environs de la période pubertaire. Ce maximum est atteint entre



GRAPHIQUE 1. — Le poids du thymus suivant l'âge
(d'après les données anatomiques).

11 et 15 ans où, suivant les auteurs, le thymus a un poids moyen de 32 gr. (von Sury), 38 (Hammar), 28,25 (Ronconi), 25 (Schridde), 27,24 (Bratton). Seul Boyd trouve le poids maximum à une époque un peu plus tardive 16-17 ans (29,5). Après la période pubertaire, le poids du thymus décroît rapidement. (Graphique n° 1).

RECHERCHES PERSONNELLES.

Nous avons essayé d'étudier l'évolution morphologique du thymus de l'enfant normal, en utilisant pour cette recherche la méthode planigraphique. Nous avons montré plus haut l'intérêt de ce procédé et nous avons étudié les détails techniques de sa mise en œuvre.

Plus de 200 enfants ont été examinés de la sorte. Nous les avons choisis parmi ceux venus à la consultation de l'hôpital Beaujon ou dans diverses écoles parisiennes. Leur âge s'étend de 4 à 16 ans aussi bien pour les garçons que pour les filles. Ils étaient tous en excellente santé apparente. Leur poids, leur taille étaient voisins de ceux fournis par les moyennes des écoles de Paris.

Les planigrammes ont été pris pour chaque enfant à 2-3-4-5 cm. du plan sternal. L'image thymique apparaît sur l'épreuve de 2 cm., quelquefois sur celle de 3 cm. Plus on se rapproche du plan hilaire, plus l'image perd de sa netteté et à 5 ou 6 cm. du plan sterno-costal elle est difficilement appréciable.

Parmi les nombreux clichés ainsi obtenus, nous avons dû faire une sélection, étant donné les précautions indispensables à l'appréciation d'une image radiologique du thymus. Nous les avons indiquées ailleurs. Nous rappellerons seulement ici que pour éviter l'erreur due à l'allongement de l'image dans l'inspiration forcée, nous n'avons comparé que des films pris en apnée, intermédiaires aussi bien à l'inspiration qu'à l'expiration maxima. Dans ce but, chez des enfants d'âge et de taille comparables, nous avons mesuré la distance costo-diaphragmatique sur la verticale abaissée de l'extrémité antérieure de la première côte droite jusqu'au diaphragme et nous n'avons retenu que les épreuves qui donnent des chiffres concordants. Ce choix, que nous avons voulu aussi rigoureux que possible, ne nous a fait retenir que 77 clichés, 32 garçons et 45 filles.

Il nous fallait enfin un procédé permettant d'apprécier le volume thymique et de le comparer aux différents âges. Après plusieurs essais, nous avons adopté un procédé de mensuration qui apprécie la largeur de l'ombre médiastinale au niveau de son intersection par la droite unissant le sommet de l'angle inférieur de l'extrémité antérieure de chacune des premières côtes.

Ce repère à l'avantage d'être assez fixe et indépendant de la respiration. Il se projette au niveau de D_3 environ. Il est donc situé au-dessus de la crosse de l'aorte qui, pour Hovelacque, croise aussi souvent le disque entre D_3 - D_4 que D_4 ou le disque entre D_4 - D_5 . Nous appellerons le chiffre obtenu par une telle mensuration et exprimé en centimètres « l'indice thymique », cette expression étant seulement employée pour la commodité de l'exposé, sans que nous lui attachions une signification particulière.

Les chiffres obtenus chez les garçons et chez les filles sont classés en fonction de l'âge dans l'index récapitulatif que l'on trouvera plus loin. Nous avons calculé, d'après ces données, la moyenne pour chaque âge, chez le garçon et la fille. Les résultats sont les suivants :

AGE	INDICE THYMIQUE	
	garçon	filles
4 ans	5 »	
5 »	4	4,1
6 »	4,52	4,45
7 »	4,75	4,9
8 »	4,7	4,92
9 »	5,2	5,4
10 »	5,24	5,4
11 »	5,4	5,7
12 »	5,93	6,1
13 »	6 »	6,34
14 »	6,23	5,64
15 »	6,8	5,2
16 »	6 »	5,1

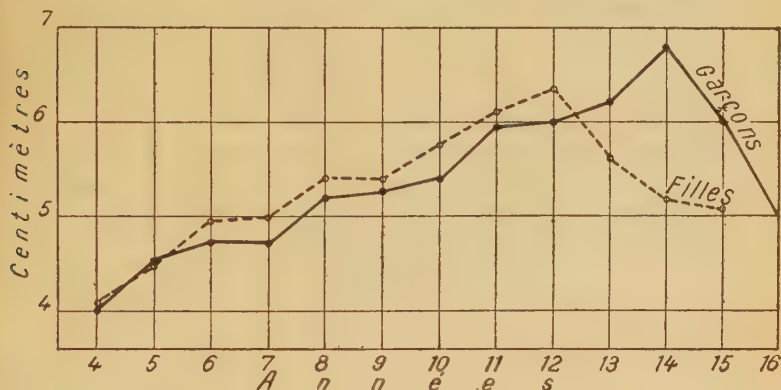
La lecture de ces chiffres montre (graphique n° 2) :

a) que le volume thymique croît de façon continue après l'âge de 4 ans, aussi bien chez la fille que chez le garçon.

b) cet accroissement n'est cependant pas régulier. Il apparaît comme particulièrement marqué aux moments des périodes de croissance, vers la huitième et la onzième année.

c) la période prépubertaire est contemporaine d'un accroissement brusque du volume thymique. Aussi cet accroissement se fait-il plus tôt chez la fille (12 ans) que chez le garçon (14 ans). Il va de pair avec la poussée thyroïdienne si fréquente à cet âge.

d) après la puberté, le volume du thymus diminue rapidement. Cette régression est plus précoce chez la fille que



GRAPHIQUE 2. — Evolution suivant l'âge et le sexe de la largeur de l'ombre médiastinale supérieure (indice thymique). Comparer avec le graphique 1.

chez le garçon. Chez la fille, en effet, l'indice thymique moyen à 14 ans est inférieur à celui de 8 ans, alors que chez le garçon il atteint seulement son chiffre maximum.

Le thymus à la puberté. La mégalo-thymie prépubertaire. — Cet état particulier du thymus nous a semblé, à l'examen des clichés, mériter une attention spéciale et une description un peu détaillée. A la période prépubertaire, l'image thymique apparaît avec une telle netteté sur les planigrammes, elle semble si volumineuse que nous avons proposé, avec le professeur agrégé R. Turpin et J. Lefebvre, l'appellation de « mégalo-thymie » pour désigner l'aspect du thymus à cet âge.

L'ombre de la glande est surtout appréciable comme nous l'avons indiqué sur les clichés qui passent entre 2 et 4 centimètres du plan antérieur, le thorax étant immobilisé dans

une attitude de repos intermédiaire à l'inspiration et à l'expiration. Ces films ont l'avantage de donner une image assez fidèle de l'organe, le rapport linéaire des dimensions de la glande et de son image radiologique est, en effet, d'environ 95 % dans les conditions indiquées.

La projection du thymus s'étend en moyenne de D_1 - D_2 à D_4 - D_5 ; elle repose sur celle du cœur. L'opacité de ces deux organes est comparable; leurs contours, par contre, sont souvent différents. Ceux du premier, immobilisé avec la respiration, sont plus nets que ceux du second, organe mobile dont les contours sont souvent flous.

Suivant la forme qu'elle revêt, l'image thymique se sépare plus ou moins de l'image cardiaque. Les différents aspects que nous avons rencontrés se ramènent à deux types : cordiforme et trapezoïde, entre lesquels prennent place de nombreux intermédiaires.

a) L'image cordiforme est orientée comme le cœur qu'elle surmonte. Son bord droit dessine en plein champ pulmonaire, loin du manubrium, une courbe à convexité externe, qui se dirige en haut vers l'articulation cléido-sternale. Parfois le planigramme est assez précis pour que ce contour puisse être distingué du bord externe de la veine cave supérieure qui se poursuit, en dessinant une courbe à concavité inférieure, vers la région méso-claviculaire. Le bord gauche empiète en général plus largement encore sur le champ pulmonaire. Moins arrondi que le précédent, il tend à le rejoindre, oblique en haut et en dedans vers la fourchette sternale. L'angle qu'il délimite avec la clavicule qui le surplombe est plus ou moins aigu suivant le volume thymique. (Planigraphies 1 et 2).

b) L'image trapezoïde a, au contraire, des bords presque rectilignes; le droit plus proche de la verticale que le gauche. Moins large que la précédente au niveau de sa base, cette ombre sus-cardiaque débord largement sur les champs pulmonaires.

Quelle que soit la variété du dessin, l'ombre thymique se perd dans l'ombre cardiaque. Parfois rien n'indique ce point



PLANTIGRAPHIES 1 et 2. — *Exemples d'image cordiforme :*

Cliché 1 : Br... Gérard, 9 ans et demi.

Cliché 2 : Tin... Gisèle, 7 ans 10 mois.

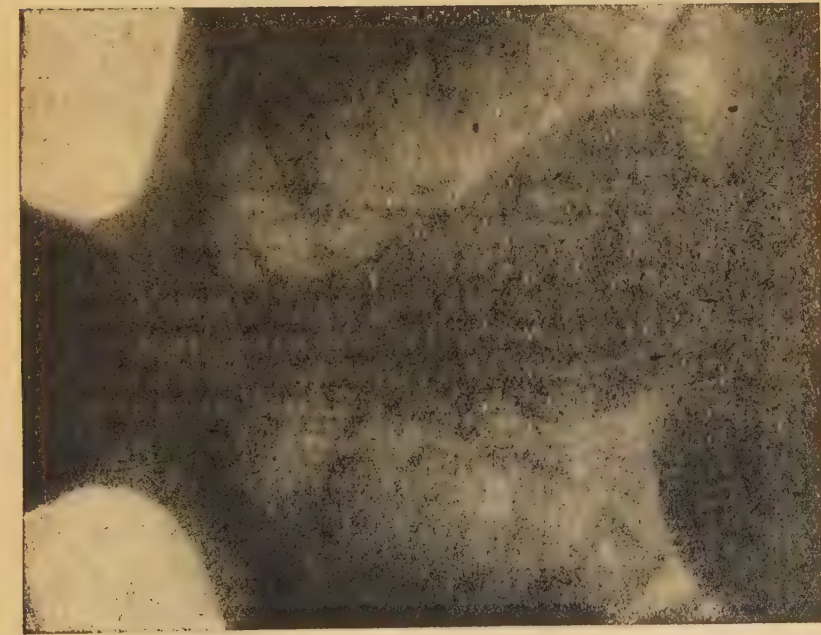
de passage, qu'on peut très approximativement situer à droite, au niveau de la projection de l'extrémité antérieure de la deuxième côte, à gauche au niveau du deuxième espace intercostal. Parfois, au contraire, quelques particularités indiquent la transition : contours précis du thymus s'opposant aux contours flous du cœur; encoche formée à droite et à gauche par le départ des bords arrondis de l'image cordiforme; rarement, véritable décrochement, à droite plutôt qu'à gauche.

Les limites supérieures sont indistinctes. Nous avons vu souvent sur les planigrammes de 3 à 5 centimètres, le contour gauche se poursuivre derrière la clavicule, vers la base du cou. Mais l'interprétation d'une telle image est trop difficile pour qu'on puisse dire qu'elle représente une corne thymique.

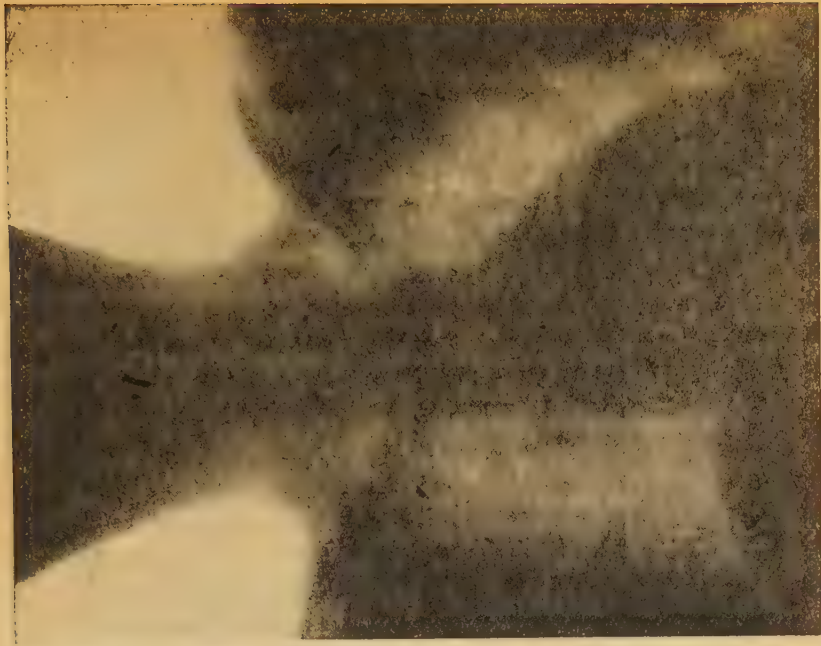
Nous avons dit plus haut que le maximum de largeur thymique apparaissait plus précocement chez la fille que chez le garçon. Ce fait montre bien les rapports de la mégalo-thymie et de la puberté. Il est particulièrement mis en évidence par l'étude de jumeaux de sexe opposé. On retrouve dans l'aspect thymique la même différence que celle qui existe dans le développement du squelette. Chez ces enfants de même âge, la croissance de la fillette peut distancer de deux ans environ au moment de la puberté celle de son frère jumeau. Le même décalage se retrouve dans l'apparition de la mégalo-thymie, comme l'indiquent les chiffres moyens décrits plus haut. Si nous étudions l'indice thymique chez deux jumeaux à un âge donné, la différence est également évidente et apparaît en faveur de l'enfant le plus près de la période pubertaire. L'exemple ci-dessous, tiré des jumeaux étudiés à la Consultation de l'Hôpital Beaujon, montre ce fait de façon très nette :

Denise et Roger : Jumeaux dizygotes âgés de 11 ans et 10 mois :

	<i>Garçon</i>	<i>Fille</i>
Poids	36,850	33,7
Taille	151	148
Pression artérielle	10-6	10-6
Indice thymique	6,3	5,8



CLICHÉ 3 : Lev..., 10 ans 1 mois,
puberté normale, non réglée.



PLANIGRAPHIES 3 et 4

CLICHÉ 4 : Cha..., 12 ans 2 mois,
régée en août 1938.

On voit que, chez la fille, dont la période pubertaire est atteinte, le thymus a déjà regressé. Chez le garçon, au contraire, en retard sur sa sœur jumelle, la mégalthymie est en plein développement.

Après la puberté, l'image mégalthymique disparaît. Chez la fille, l'apparition des ménarches constitue un critère commode pour fixer la puberté. Si l'on compare le planigramme d'une fille prépubère et celui d'une fille réglée depuis quelques mois, la différence est manifeste. A cette phase, l'ombre thymique se perd dans les images vasculaires et sterno-costales : le type adulte est réalisé.

Nous avons calculé les moyennes de l'indice thymique chez les garçons de 11 ans 7 mois à 16 ans 5 mois et chez les filles de 9 ans 7 mois à 15 ans 2 mois, en séparant les enfants prépubères et ceux dont la puberté était terminée. Chez les garçons nous nous sommes fié aux caractères sexuels secondaires et au développement des organes génitaux externes, chez la fille, à l'apparition des premières règles (Planigraphies 3 et 4). Des différences très nettes sont constatées :

Garçons :	{	Indice thymique moyen :
		avant la puberté = 6,37
Filles :	{	la puberté achevée = 5,25.
		avant les premières règles = 6,1
		après les premières règles = 5,4.

En résumé, il résulte de cette étude que, non seulement le volume du thymus s'accroît après le premier âge mais que cet accroissement solidaire des poussées de croissance est maxima au moment de la puberté, puis décroît par la suite. Cette évolution, que met bien en évidence l'étude planigraphique du thymus au cours de la croissance chez l'enfant faveur des théories qui font du thymus un organe de réserve destiné à satisfaire aux besoins de l'organisme en nucléoprotéides quand ceux-ci apparaissent particulièrement marqués.

INDEX RÉCAPITULATIF DES ENFANTS EXAMINÉS

Nous indiquerons brièvement les poids, taille, indice thy-mique des enfants que nous avons examinés. Nous y joindrons s'il y a lieu une indication sur leur développement général. Les chiffres entre parenthèses indiquent le poids et la taille que l'on peut considérer comme normaux pour l'âge d'après les tables de Laugier, établies à l'aide de mensurations et de pesées moyennes des enfants des écoles parisiennes.

GARÇONS

1. - Mare... Pierre : 4 ans; 15 kg. 5 (15,7); 103 cm. (95). Indice thy-mique : 4. Enfant grand.
2. - Miti... Bernard : 5 ans; 18 kg. 5 (16,7); 107 cm. (100). Indice thy-mique : 4,5. Enfant robuste.
3. - Le Me... Yvon : 5 ans; 16 kg. 5 (16,7); 106 cm. (100). Indice thy-mique : 4,5.
4. - Cha... André : 5 ans; 18 kg. 5 (17); 110 cm. (104). Indice thy-mique : 4,5.
5. - Gré... André : 5 ans 3 mois; 18 kg. 2 (17); 114 cm. (104). Indice thy-mique : 4,5.
6. - Pin... Pierre : 5 ans 8 mois; 17 kg. 5 (17,5); 108 cm. (104); Indice thy-mique : 4,6.
7. - Gam... Gérard : 6 ans 3 mois; 23 kg. 3 (20); 118 cm. (113). Indice thy-mique : 4,9. Enfant robuste. Spasmophile.
8. - Mon... Paul : 6 ans 6 mois; 22 kg. (20); 110 cm. (113). Indice thy-mique : 4,6.
9. - Cow... Jacques : 6 ans 7 mois; 25 kg. (22); 120 cm. (115). Indice thy-mique : 4,6. Enfant grand.
10. - Thom... Robert : 6 ans 10 mois; 25 kg. 2 (22,5); 123 cm. (116). Indice thy-mique : 4,9. Enfant grand.
11. - Me... Marc : 7 ans 1 mois; 23 kg. 8 (23,5); 121 cm. (117). Indice thy-mique : 4,7.
12. - Pin... Maurice : 7 ans 3 mois; 24 kg. (24); 118 cm. (118). Indice thy-mique : 4,7.
13. - Tou... Claude : 7 ans 4 mois; 25 kg. 1 (24); 125 cm. (119). Indice thy-mique : 4,7.
14. - Aus... Roger : 8 ans 2 mois; 27 kg. 7 (25,6); 132 cm. (125). Indice thy-mique : 5,2. Enfant précoce. Taille de 10 ans.
15. - Zim... René : 8 ans 11 mois; 27 kg. 3 (25,6); 131 cm. (125). Indice thy-mique : 5,2. Testicules oscillants.

16. - Le Ga... René : 9 ans 4 mois; 27 kg. 8 (27); 134 cm. (127).
Indice thymique : 5,3.
17. - Test... Philippe : 9 ans 4 mois; 26 kg. (27); 126 cm. (127).
Indice thymique : 5,3.
18. - Dul... Jacques : 9 ans 5 mois; 26 kg. 2 (27); 129 cm. (127).
Indice thymique : 5,2.
19. - Mor... Michel : 10 ans; 24 kg. (29,6); 129 cm. (128). Indice thymique : 5,4. Enfant maigre.
20. - Rosen... Maurice : 11 ans 2 mois; 29 kg. 5 (30,6); 134 cm. (131). Indice thymique : 5,2. Testicules oscillants.
21. - Not... Jacques : 11 ans 7 mois; 42 kg. (33,4); 143 cm. (137).
Indice thymique : 6,3. Poids et taille de 14 ans. Molaires de 12 ans. Caractères sexuels secondaires.
22. - San... Roger : 11 ans 10 mois; 36 kg. 8 (34,8); 151 cm. (139).
Indice thymique : 6,3. Puberté au début.
23. - Fal... Georges : 12 ans 6 mois; 40 kg. 1 (38); 148 cm. (146).
Indice thymique : 6. Puberté au début.
24. - Don... Jean : 13 ans 5 mois; 52 kg. 8 (43,7); 162 cm. (150).
Indice thymique : 4,6. Puberté *achevée*. Aspect d'adolescent, mue de la voix à 11 ans. Enfant précoce.
25. - Tou... Robert : 13 ans 9 mois; 36 kg. 8 (45,7); 150 cm. (153).
Indice thymique : 6,2. Puberté en évolution.
26. - Agh... Philippe : 13 ans 10 mois : 62 kg. (46,5); 166 cm. (154).
Indice thymique : 5,2. Puberté *achevée*.
27. - Rob... Pierre : 13 ans 11 mois; 32 kg. 2 (47); 145 cm. (155).
Indice thymique : 6,2. Puberté en évolution, mue de la voix.
28. - Ley... Jean : 13 ans 11 mois; 43 kg. (47); 145 cm. (154). Indice thymique : 6,3. Puberté en évolution, mue de la voix.
29. - Ve... Jacques : 14 ans 3 mois; 43 kg. 4 (47); 158 cm. (157).
Indice thymique : 6,8. Puberté très avancée, mue de la voix, a beaucoup grandi.
30. - Bur... Jacques : 14 ans 7 mois; 48 kg. 5 (47); 159 cm. (157).
Indice thymique : 6,8. Puberté en évolution.
31. - Goum... Henri : 14 ans 10 mois : 48 kg. (49,1); 146 cm. (158).
Indice thymique : 6. Puberté *achevée*. Aspect adulte.
32. - Le Gal... Louis : 16 ans 5 mois; 61 kg. (53,9); 169 cm. (161).
Indice thymique : 5,2. Puberté *achevée*.

FILLES

1. - V... Raymonde : 4 ans 1 mois, 15,2 (15,3); 96,5 (97). Indice thymique : 4,1.
2. - S... Monique : 5 ans 8 mois; 22 (17); 111 (106). Indice thymique : 4,4. Enfant précoce.

3. - Pré... Jeanine : 5 ans 6 mois; 20 (17); 107 (106);. Indice thymique : 4,5.
4. - Al... Eliane : 5 ans 10 mois; 26 (17); 113 (106). Indice thymique : 4,4.
5. - Bar... Denise : 6 ans 1 mois; 26 (18,4); 122 (109). Indice thymique : 4,9. Enfant forte.
6. - Tho... Jacqueline : 7 ans; 21,1 (19,5); 120 (112). Indice thymique : 4,9.
7. - Ad... Jacqueline : 7 ans 4 mois; 21,6 (20,9); 122 (115). Indice thymique : 4,9.
8. - Gof... Alice : 7 ans 9 mois; 22,5 (22); 122 (125). Indice thymique : 5.
9. - K... Françoise : 7 ans 10 mois; 28,5 (23,4); 120 (122). Indice thymique : 5.
10. - Mor... Michelle : 7 ans 11 mois; 21,2 (22); 117 (123). Indice thymique : 4,8. Légèrement hypotrophique; spasmophile.
11. - Cha... Gilberte : 8 ans 4 mois; 28 (23,5); 127 (126). Indice thymique : 5,4.
12. - Der... Monique : 8 ans 7 mois; 29,7 (25); 131 (128). Indice thymique : 5,3. Taille supérieure à la moyenne.
13. - Bou... Gilberte : 8 ans 7 mois; 25,4 (25); 130 (128). Indice thymique : 5,5.
14. - Coq... Jeanine : 9 ans 7 mois; 25 (28,3); 126 (131). Indice thymique : 5,2.
15. - Qué... Ginette : 9 ans 7 mois; 30,9 (28,3); 133 (131);. Indice thymique : 5,5. Premiers signes pubertaires.
16. - Four... Renée : 9 ans 8 mois; 25,6 (31,4); 121 (132). Indice thymique : 5,4.
17. - Gran... Georgette : 9 ans 9 mois; 25 (31,4); 130 (132). Indice thymique : 5,4. Aucun signe pubertaire, assez maigre.
18. - Rum... Jacqueline : 10 ans 1 mois; 25 (33,5); 126 (135). Indice thymique : 5,3. Hypotrophique. Spasmophile.
19. - San... Marie-Rose : 10 ans 6 mois; 36 (35,8); 135 (138). Indice thymique : 5,7. Premiers signes pubertaires.
20. - Wal... Ginette : 10 ans 7 mois; 32,5 (35,8); 135 (138). Indice thymique : 5,8. Premiers signes pubertaires.
21. - Don... Jeanine : 10 ans 7 mois; 32,5 (35,8); 136 (138). Indice thymique : 5,8. Premiers signes pubertaires.
22. - Pré... Jeanine : 10 ans 8 mois; 32 (36,6); 134 (139). Indice thymique : 5,8. Premiers signes pubertaires.
23. - Jar... Yvette : 10 ans 8 mois; 38 (36,6); 145 (139). Indice thymique : 5,7. Enfant grande.
24. - Vil... Solange : 10 ans 10 mois; 30 (37); 142 (140). Indice thymique : 6. Signes pubertaires au début.

25. - Gué... Jacqueline : 11 ans 2 mois; 38 (37,1); 146 (143). Indice thymique : 5,8. Puberté au début.
26. - San... Denise : 11 ans 10 mois; 33,7 (40); 148 (148). Indice thymique : 5,8.
27. - Jof... Ida : 11 ans 4 mois; 31 (38); 137 (144). Indice thymique : 6,1. N'est pas encore réglée.
28. - Ja... Mireille : 11 ans 11 mois; 39 (40); 149 (148). Indice thymique : 6,4. Puberté avancée, n'est pas encore réglée.
29. - La... Gilberte : 12 ans; 35 (41); 136 (148). Indice thymique : 6. Réglée depuis 9 mois.
30. - Bo... Berthe : 12 ans 1 mois; 45 (41,5); 145 (149). Indice thymique : 5,5. Poids et taille de 14 ans et demi. Réglée depuis un an et demi.
31. - Cha... Lucienne : 12 ans 2 mois; 45 (41,5); 145 (149). Indice thymique : 5,2. Réglée depuis 6 mois.
32. - Tsi... Suzanne : 12 ans 2 mois; 32 (41,5); 133 (149). Indice thymique : 5. Réglée depuis un an. Petite.
33. - Ad... Marie : 12 ans 3 mois; 42 (41,5); 142 (149). Indice thymique : 6,5. N'est pas encore réglée.
34. - Ve... Micheline : 12 ans 5 mois; 36 (43); 142 (149). Indice thymique : 6,5. N'est pas encore réglée.
35. - Ber... Paulette : 12 ans 5 mois; 40 (43); 149 (149). Indice thymique : 6. N'est pas réglée.
36. - Rou... Ginette : 12 ans 7 mois; 32 (43,5); 146 (150). Indice thymique : 6. N'est pas réglée.
37. - Four... Denise : 12 ans 8 mois; 40 (43,5); 144 (150). Indice thymique : 6,6. N'est pas réglée.
38. - Roni... Micheline : 13 ans 1 mois; 39 (48,8); 143 (155). Indice thymique : 5,2. Réglée en 1936.
39. - Gu... Simone : 13 ans 2 mois; 42 (45); 136 (151). Indice thymique : 6,2. Enfant petite.
40. - Kar... Marcelle : 13 ans 8 mois; 53 (46,6); 154 (152). Indice thymique : 5,1. Réglée depuis 14 mois. Grande et forte.
41. - Boul... Paulette : 13 ans 9 mois; 35 (46,6); 148 (152). Indice thymique : 5,1. Réglée depuis 6 mois. Maigre.
42. - Tsi... Gisèle : 13 ans 9 mois; 45 (46,6); 146 (152). Indice thymique : 5,4. Réglée depuis un an.
43. - Long... Huguette : 13 ans 11 mois; 38,5 (48,1); 145 (154). Indice thymique : 6,4. Réglée depuis un mois.
44. - Grand... Simone : 14 ans 8 mois; 33 (48,8); 151 (155). Indice thymique : 6,7. Puberté avancée, mais n'est pas encore réglée.
45. - Bi... Jeanne : 15 ans 2 mois; 43,6 (51); 157 (157). Indice thymique : 5,1. Réglée depuis 18 mois.

B) L'ETAT DU THYMUS CHEZ LES ENFANTS HYPOTROPHIQUES

Le thymus constitue, chez l'enfant, l'un des organes les plus sensibles aux variations de l'équilibre nutritif. Toute cause de sous-alimentation ou d'assimilation insuffisante des apports alimentaires entraîne rapidement une diminution du volume de l'organe en même temps qu'un changement important de sa structure histologique. Ce fait est établi sur de nombreuses bases expérimentales et confirmé par les recherches cliniques.

BASES EXPÉRIMENTALES. — On peut étudier l'effet sur le thymus soit de la sous-alimentation (jeûne mitigé ou absolu), soit de l'alimentation carencée.

L'influence du jeûne est constante.

Chez les oiseaux (pigeon, canard, poulet), le jeûne absolu durant 8 à 9 jours entraîne une destruction complète du thymus. Un jeûne moins prolongé amène rapidement l'atrophie de la glande et l'intensité des troubles est en rapport avec la durée du jeûne. Chez les mammifères, si un jeûne complet de 8 jours entraîne une diminution du poids total du corps de 30 %, le thymus, par contre, voit son poids diminuer de 70 %. Chez le lapin, Hammar a vu un jeûne de 3 jours réduire le thymus de la moitié de son volume. Au bout de 9 jours, le poids du thymus est réduit des $\frac{3}{4}$.

Un jeûne absolu n'est pas nécessaire et une sous-alimentation modérée qui influence peu le poids du corps fait toujours diminuer le poids du thymus. Si l'expérience se prolonge, une atrophie presque totale peut être obtenue et le poids de la glande être réduit de 90. %.

Un cas particulier mérite d'être signalé car il réalise naturellement une véritable expérience. C'est celui des animaux à involution physiologique saisonnière, qui utilisent pendant le sommeil hivernal les réserves accumulées pendant l'été. Le thymus participe à cette involution et Hammar et Aimé ont vu chez les batraciens et les reptiles son volume diminuer progressivement pendant l'hiver.

Si la quantité de l'alimentation influence nettement le volume thymique, il n'est pas indifférent non plus à sa qualité. La carence en vitamine peut entraîner la réduction de la glande. Si l'on nourrit des rats albinos avec du riz décortiqué, on obtient une diminution du poids du thymus, qui est parallèle à une atrophie thyroïdienne et surrénale (Cari-droit). Cette action est d'autant plus marquée que l'animal en expérience est plus jeune. Par ailleurs, la richesse du thymus en vitamines est vraisemblable bien qu'encore mal connue. On sait cependant qu'il est riche en acide ascorbique, sa teneur diminuant nettement avec l'âge. Chez l'homme, Jaworsky, Almaden et King ont trouvé en milligrammes d'acide ascorbique par gramme de thymus humain 0,310 jusqu'à 1 an, 0,190 de 1 à 10 ans, 0,046 chez l'adulte.

Les lésions thymiques réalisées par le jeûne correspondent histologiquement à un processus d'involution assez banal rencontré chaque fois qu'on fait agir sur l'organisme un agent nocif.

Les lésions de destruction portent d'abord sur la corticale, dont les petites cellules disparaissent. Sont-elles détruites sur place par pycnose et phagocytose ? Passent-elles dans la circulation générale ? Suivant qu'on adopte l'une ou l'autre des théories sur la valeur fonctionnelle du thymocyte, on affirme l'une ou l'autre hypothèse. Toujours est-il qu'on voit peu à peu la corticale s'amincir, s'éclaircir et contraster de ce fait avec la médullaire qui reste sombre : c'est le thymus « inversé ». Le nombre des mitoses des thymocytes diminue considérablement. Si l'on établit un pourcentage moyen, on voit que 4 jours d'inanition complète réduisent le nombre des mitoses de 28.500.000 à 6.500 et que 4 semaines de sous-alimentation le font passer de 10.500.000 à 3.100. Quant aux corps de Hassall, ils résistent plus longtemps mais subissent à la longue la dégénérescence kystique et sont phagocytés. Si l'expérience se poursuit, l'organe est bientôt réduit à sa charpente conjonctive avec quelques débris épithéliaux. C'est l'aspect fibreux réalisant le « thymus de femme » de Tommar.

Cette évolution n'est nullement définitive. Si on redonne à l'animal une alimentation correcte, la régénération thymique ne tarde pas. En une quinzaine de jours, la réparation est complète chez l'oiseau. Dès le 3^e jour de réalimentation, le thymus du lapin augmente nettement. En 3 semaines, la reconstitution complète est obtenue. Elle est hâtée si l'on donne à l'animal un régime riche en vitamines, en corps gras et à plus forte raison si on lui fait absorber la glande fraîche elle-même.

Histologiquement, c'est la corticale qui réapparaît la première. Ici encore, on discute pour savoir le rôle respectif de l'immigration lymphocytaire ou de la réapparition des mitoses au niveau des éléments épithéliaux subsistants.

RECHERCHES ANATOMO-CLINIQUES. — En clinique infantile, il y a déjà de nombreuses années que l'on connaît l'atrophie thymique au cours des athrepsies du nourrisson. Les études de Lucien et de son école, de Mettenheimer, de Mattei, les résultats des recherches de Tixier et de M^{lle} Feldzer, consignés dans la thèse de cette dernière, ont bien mis en évidence l'existence chez le nourrisson mort d'athrepsie, d'un thymus extrêmement réduit réalisant histologiquement l'aspect du thymus de famine, allant d'une réaction conjonctive légère à une sclérose intense capsulaire et interstitielle. Ici est également réalisé l'aspect « inversé » signalé plus haut.

De même Hart, chez un enfant mort de faim à l'âge de 3 ans, au cours de la famine de 1917, a vu un thymus en état de complète involution (*Virchow Arch.*, t. 224, p. 72, 1917). Stefko, chez des nourrissons morts en état d'inanition, trouve un thymus dont le volume est 3 à 5 fois moindre que chez les enfants du même âge correctement nourris. Chez l'enfant plus âgé (5 à 6 ans) une nourriture insuffisante fait disparaître toute trace de thymus.

Nous avons personnellement cherché à mettre en évidence cette réaction thymique en étudiant par la méthode planiphique l'ombre médiastinale supérieure chez des enfants hypotrophiques et en comparant les résultats ainsi obtenus à ceux fournis par l'étude d'enfants normaux.

Nous avons examiné de la sorte 8 garçons, dont les âges varient de 5 ans 7 mois à 13 ans 7 mois et 17 filles de 7 ans 1 mois à 11 ans 9 mois. Nous sommes restés en deçà de la période pubertaire pour que les modifications que subit le thymus à cette époque n'influencent pas les résultats.

Ceux-ci sont consignés dans le tableau ci-joint, ainsi que le poids et la taille des enfants examinés.

Dans tous les cas nous avons noté une réelle différence dans la largeur de l'ombre médiastinale supérieure par rapport à celle correspondante chez un enfant sain de même âge.

Le pourcentage de diminution est, chez le garçon, de 15 % à 25,4 %. Chez la fille, où le nombre plus élevé des examens nous a permis une moyenne, on trouve, suivant l'âge :

à 7 ans	23,13 %
à 9 ans	15,07 %
à 10 ans	18,45 %
à 11 ans	29, 8 %

Il n'est d'ailleurs pas besoin de ces calculs pour s'apercevoir d'une différence qui apparaît évidente si l'on compare les planigrammes. Il est entendu qu'il ne faut tenir compte dans cette appréciation que des clichés vus au même stade respiratoire et dont la hauteur costo-diaphragmatique, déjà utilisée dans nos études d'enfants normaux, est la même. La différence d'aspect des images radiologiques du médiastin supérieur doit, selon nous, être interprétée comme en rapport avec la diminution du volume thymique, au moins pour sa part la plus importante.

L'examen clinique complet de ces enfants a montré une hypotrophie simple portant plus sur le poids (pannicule adipeux et développement musculaire) que sur la taille. Ce sont souvent des enfants assez grands mais maigres. Il n'y a pas de signe de spasmophilie et le signe du facial est habituellement inexistant. Les zones ganglionnaires sont nettement moins développées que chez l'enfant normal. On ne trouve pas de modifications de la rate ni de la formule sanguine. Le

GARÇONS

NOM ET PRÉNOM	AGE		POIDS	TAILLE	INDICE THYMIQUE	POURCENTAGE D'ÉCART
	5 ans	7 mois				
Mer... Jacques	6 »	2 »	17 (17,7)	(110)	3,9 (4,6)	16 %
Hi... Marcel	6 »	8 »	17 (20)	110 (113)	4,2 (4,9)	15 %
Ca... Bernard	9 »	7 »	20 (22,5)	114 (116)	4,2 (4,9)	15 %
Ro... Daniel	10 »	8 »	24 (27,5)	126 (127)	4,5 (5,2)	15 %
Tal... Maurice	12 »	2 »	25,1 (30,6)	139 (131)	4,4 (5,4)	18,5 %
Bo... Jean	13 »	7 »	34 (38)	147 (146)	4,8 (6,0)	20 %
La... René	13 »	7 »	36 (43,7)	146 (150)	4,7 (6,3)	25,4 %
Os... Jean	13 »	7 »	37 (45)	148 (153)	4,8 (6,3)	23,8 %

FILLES

NOM ET PRÉNOM	AGE		POIDS	TAILLE	INDICE THYMIQUE	POURCENTAGE D'ÉCART
	7 ans	1 mois				
Ex... Michelle	7 »	2 »	17,7 (20,5)	115 (114)	3,4 (4,9)	30,6 %
Su... Ginette	7 »	2 »	19 (20,5)	114 (114)	4 (4,9)	18,6 %
Co... Nicole	7 »	2 »	15,9 (20,9)	111 (115)	3,9 (4,9)	20,4 %
Ga... Monique	7 »	5 »	20,5 (20,9)	119 (115)	3,9 (4,9)	20,4 %
Ma... Pierrette	7 »	8 »	17,4 (21,4)	115 (116)	3,8 (4,9)	22,8 %
Co... Marguerite	9 »	1 »	17,5 (22)	120 (125)	3,7 (5)	26 %
Ch... Rachel	9 »	3 »	20,8 (26,9)	124 (127)	4,7 (5,4)	12,9 %
Hi... Andrée	9 »	5 »	22,2 (24,3)	123 (128)	4,5 (»)	15 %
Pl... Josette	9 »	5 »	20,5 (24,5)	114 (128)	4,4 (»)	18,5 %
Lu... Christiane	9 »	7 »	19,4 (26,7)	113 (130)	3,9 (»)	17,7 %
Bo... Jeanne	9 »	10 »	23 (28,3)	117 (131)	4,8 (»)	11,1 %
Ma... Geneviève	9 »	11 »	24,2 (31,4)	129 (132)	4,9 (»)	9,2 %
Ch... Huguette	10 »	1 »	22,6 (32,2)	123 (133)	4,8 (»)	11,1 %
Ru... Jacqueline	10 »	5 »	23,8 (33,5)	124 (135)	4,9 (5,7)	14 %
Co... Gisèle	11 »	5 »	23,5 (37)	124 (140)	4,6 (6)	23,3 %
Fo... Bella	11 »	9 »	27 (38)	126 (144)	4,6 (6,2)	25,8 %
To... Huguette	11 »	9 »	24,7 (39)	134 (148)	4,3 (6,5)	33,8 %

Enfants hypotrophiques (tableau récapitulatif)

(Les chiffres entre parenthèses indiquent les valeurs moyennes normales pour l'âge. Ces moyennes pour le poids et la taille sont indiquées d'après les tables de Laugier; pour l'indice thymique d'après les résultats donnés au chapitre précédent).

pourcentage des cuti-réactions tuberculiniques nous a semblé plus élevé que la moyenne de l'âge. L'atrophie thymique n'est pas pour surprendre chez ces enfants où un trouble de nutrition exogène ou constitutionnel a permis une tuberculisation plus précoce en modifiant le terrain et en le rendant plus fragile au contagement bacillifère.

DÉDUCTIONS PATHOGÉNIQUES ET THÉRAPEUTIQUES. — Que penser du rôle de l'atrophie thymique au cours de l'athrepsie ou de l'hypotrophie infantile ?

Certes, quelques expériences semblent prouver que la thymectomie ou l'opothérapie thymique peuvent influencer sur la courbe pondérale. Les résultats de ces recherches ont été exposés plus haut.

Rappelons que Lucien et Parisot ont vu les lapins thymectomisés peser 6 à 8 semaines après l'opération 450 à 600 gr. de moins que les lapins témoins. Ces différences n'existent que si on s'adresse à de jeunes animaux. Asher et Landolt ont vu, à leur tour, que les résultats de la thymectomie étaient influencés par le régime et nettement accrus par un régime carencé en vitamines. Notre maître, le professeur agrégé Turpin, a également constaté, sur le rat albinos, l'apparition d'une hypotrophie après thymectomie. Comme Lucien et Parisot chez le lapin, l'hypotrophie du rat thymectomisé est passagère. Elle disparaît spontanément et au bout de 4 à 5 mois le thymectomisé a rejoint le rat témoin au point de vue pondéral.

L'opothérapie thymique, nous l'avons vu, a pu, entre les mains de certains expérimentateurs, accroître singulièrement le poids des animaux en expérience. Du point de vue pratique, on peut remarquer que pour obtenir de tels résultats, il faut utiliser des doses considérables d'extrait thymique. Si l'on se reporte aux techniques utilisées par Rowntree et ses collaborateurs, on voit qu'injecter à un rat nouveau-né du poids de 5 gr. 0 gr. 60 de thymus frais, cela équivaut, pour un homme du poids de 60 kg., à une absorption quotidienne de 7 kg. 200 de thymus. Il s'agit d'une véritable suralimen-

tation qui ne permet pas de conclure à une action thymique spécifique.

En réalité, il semble plutôt que le thymus subit le retentissement général des troubles nutritifs et que son atrophie n'est pas une cause mais une conséquence. L'atrophie thymique disparaît en même temps que l'amélioration de l'état général s'installe et sans doute grâce à elle.

L'opothérapie thymique ne saurait donc jouer un rôle de premier plan au cours de ces états pathologiques de l'enfance. Elle n'a pas la valeur d'une opothérapie spécifique ou d'une thérapeutique de remplacement. Elle reste cependant entièrement justifiée car associée à une alimentation équilibrée et suffisante, à la vitaminothérapie, elle apporte par sa richesse en nucléo-albumines et en substances organiques soufrées un appoint important à la nutrition générale. Si elle n'a pas donné au cours des athrepsies du nourrisson les résultats attendus, par contre, au cours des hypotrophies de l'enfance, elle constitue, à doses assez élevées et prolongées, un adjuvant thérapeutique utile et efficace.

C) LE THYMUS AU COURS DES EVOLUTIONS PUBERTAIRES ANORMALES

Nous avons essayé de montrer, dans les chapitres qui précèdent, comment le thymus se modifie au cours de la croissance et à la période pubertaire, chez des enfants normaux. Nous avons envisagé ensuite ses réactions au cours des états hypotrophiques simples si fréquents au cours de la croissance. Nous voudrions maintenant essayer de préciser ce que devient le thymus au cours des évolutions pubertaires anormales, soit par leur survenue précoce ou retardée, soit par les dystrophies qui les accompagnent et en particulier l'obésité.

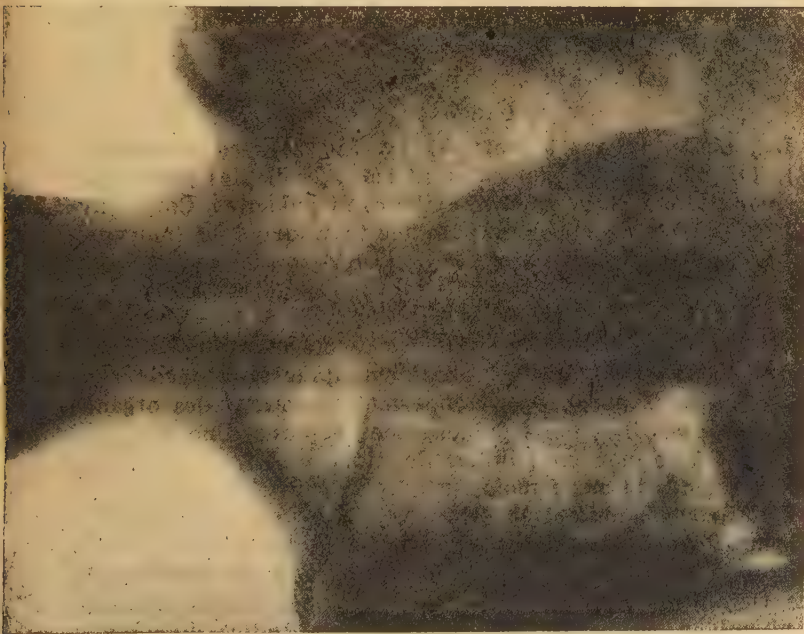
I. - PUBERTÉ PRÉCOCE.

L'observation qui va suivre s'écarte du groupe des variations physiologiques que nous avons analysées précédemment.

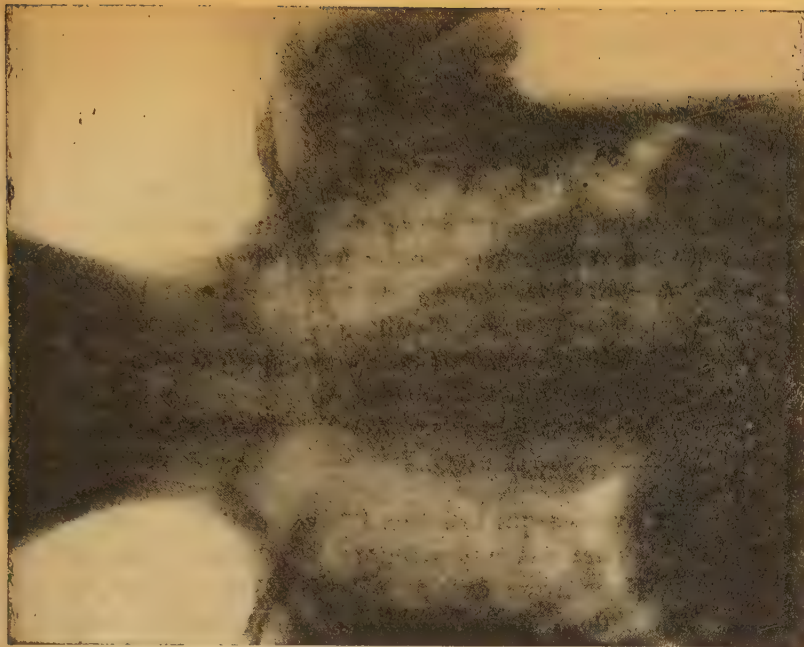
Elle concerne le cas d'une fillette, Céline A..., née le 3 juin 1932, qui fut amenée à la consultation du Docteur Turpin, à l'hôpital Beaujon-Clichy, par son père surpris de la rapidité de sa croissance. En effet, cette enfant qui est âgée lors de l'examen de 6 ans et 9 mois pèse 26 kilos et mesure 131 centimètres. Or, si nous nous fions aux renseignements fournis par les tables de Laugier ce poids et cette taille sont normaux pour l'âge de 9 ans et 7 mois. Les tables de Laugier indiquent pour 6 ans 9 mois : 19 kgr. 6 et 112 centimètres.

Malgré cette croissance anormalement précoce, cette fillette est bien proportionnée. Fait remarquable, elle présente un développement très marqué des caractères sexuels secondaires. Les seins sont très développés, l'aréole est pigmentée. Les poils pubiens et axillaires sont abondants. Le psychisme subit déjà les effets de la puberté. Bien que cette enfant ne soit pas encore réglée, tout laisse prévoir que les ménarches ne sauraient tarder. Dans l'ensemble, le développement sexuel est celui d'une fillette de 12 ans environ. Le reste de l'examen ne révèle rien de particulier. L'appareil cardio-vasculaire est normal, la pression à 12,8 au Vaquez. Il n'y a aucun trouble urinaire, digestif ou nerveux. La vision est normale et la radiographie du crâne ne permet de déceler aucun signe pathologique. Le M. B. est à — 9 %. Nous avons pratiqué le 5 mars 1939 un examen planigraphique de cette enfant. Celui-ci nous a montré sur le cliché à 2 centimètres une image de mégalthymie très volumineuse bien différente de celle observée habituellement chez des sujets de même âge. Mais si cette mégalthymie est surprenante pour l'âge réel de l'enfant, elle ne l'est plus si on l'apprécie en fonction de l'âge apparent. L'indice thymique moyen pour 6 ans 9 mois chez la fillette varie entre 4,8 et 4,9. Ici, nous l'avons trouvé égal à 6,6, chiffre qui correspond à peu près à celui obtenu à 12 ans 9 mois. (Planigraphies 5 et 6.)

Il n'est pas dans notre intention de tirer de cette observation des arguments pathogéniques en faveur d'un rapport étiologique entre la mégalthymie et la précocité de l'évolution pubertaire. On sait qu'en dehors des cas de tumeurs hypo ou épiphysaire, surrénales ou génitales, l'origine de la puberté précoce est encore mal connue. Peut-être est-elle liée parfois à des lésions nerveuses (centres infundibulo-tubériens, mésencéphale). On ignore actuellement la nature et le mécanisme du *primum movens* qui déclenche à une date donnée les sécrétions hormonales principalement antéhypophysaires



CLICHÉ 5 : Ad... Céline, 6 ans 9 mois,
puberté précoce.



PLANIGRAPHIES 5 et 6

CLICHÉ 6 : Th... Jacqueline, 7 ans, normale.
(Remarquer la différence de l'image médiastinale.)

et amène l'évolution pubérale. Peut-être doit-on admettre, comme Hohlweg et Jungmann, l'existence d'un centre sexuel primordial siégeant au niveau du plancher du 4^e ventricule et dont la sensibilité varierait avec les facteurs ambiants.

Quelle que soit l'hypothèse envisagée, l'observation que nous venons de rapporter montre, de façon évidente, le lien qui unit dans leur apparition simultanée l'évolution pubertaire et la mégalothyrmie. Cette dernière apparaît même si l'évolution pubertaire est anormale par sa précocité.

II. - RETARDS PUBERTAIRES.

En opposition avec ce qui précède, il convenait de préciser l'état du thymus chez des enfants dont l'évolution pubérale se fait attendre. Nous avons examiné, dans ce but, un certain nombre de sujets dont nous avons seulement retenu deux garçons et cinq filles, afin de nous entourer de toutes les précautions nécessaires à une lecture correcte des planigraphies. Voici très brièvement résumés quelques caractères morphologiques de ces enfants.

GARÇONS

a) L..., Louis, 14 ans 9 mois. 37 kg. 650. (Retard pondéral : 25 %), 145 cm. (Retard statural : 13 cm.). Testicules petits, pas de cryptorchidie. Aucune pilosité axillaire ni pubienne. Corps thyroïde cependant un peu palpable. Indice thymique : 6,5 (moyenne pour l'âge 6,8). Mis au propionate de testostérone 10 mmgr. tous les deux jours pendant 20 jours.

Revu trois mois après : 38,500, 146 cm. Mue de la voix, sensibilité déférentielle. Aucun poil axillaire ni pubien. Nouvelle série de 20 injections de 10 mmgr. de propionate de testostérone.

Revu trois mois après : développement important des organes génitaux externes. Les poils pubiens sont apparus. Une planigraphie montre à ce moment : indice thymique = 5,7.

b) P..., Roland, 14 ans 1 mois.

31,650. (Retard pondéral 30 %).

148 cm. (Retard statural léger : 4 cm.).

Adenoïdectomie il y a 2 ans. Carie dentaire. A ses molaires de 12 ans. Organes génitaux externes peu développés. Aucun poil axillaire ni pubien. Corps thyroïde non palpable. Indice thymique : 6.4 (moyenne pour l'âge 6,8).

FILLES

a) H..., 12 ans.

31 (retard pondéral : 16 %).

142 cm. (taille normale).

Retard scolaire. Enfant débile et sournoise. Cuti nulle. Chorée droite. T. A. = 12-6 1/2. B. W. négatif. M. B. normal. Aucun signe pubertaire. Indice thymique : 5,5 (moyenne pour l'âge 6,34).

b) Y... Rica, 12 ans 2 mois.

26 (retard pondéral 30 %).

131 (retard statural 8 cm.).

Aucun signe pubertaire. Molaire de 12 ans. T. A. = 9-6. Indice thymique : 5,8 (moyenne pour l'âge 6,34).

c) G... Lucienne, 12 ans 4 mois.

29,5 (retard pondéral 23 %).

146 (taille normale).

Enfant maigre. Pas de signe de Chvosteck. Scoliose. Début d'évolution pubertaire : léger développement des seins, quelques poils pubiens, pas de poils axillaires. N'est pas réglée. Indice thymique : 5,6 (moyenne pour l'âge 6,34).

d) L... Jeanine, 13 ans 3 mois.

31 (retard pondéral 27 %).

147 (taille normale).

Début d'évolution pubertaire, léger développement des seins. Pilosité pubienne au début, pas de poils axillaires, n'est pas réglée. Indice thymique : 5,2 (serait normal pour 10 ans ou après l'évolution pubérale complète).

e) Mal... Madeleine, 14 ans 2 mois.

28 (retard pondéral 38 %).

134 cm. (retard statural 18 cm.).

Aucun caractère sexuel secondaire. N'est pas réglée.

Indice thymique : 5,5 (serait normal pour 9, 10 ans).

A la lumière de ces quelques observations, on peut constater que les retards pubertaires s'accompagnent d'une modification de l'image planigraphique du thymus. Dans l'ensemble, aucun des enfants examinés ne présente la mégalo-thymie que pourrait faire attendre son âge réel mais qui ne concorderait pas avec son développement apparent. Le fait nous a semblé particulièrement net chez les filles, dont l'indice thymique apparaît être celui d'une fillette de 2 ou 3 ans plus jeune. Nous n'avons pas pu, malheureusement, suivre tous ces enfants par des planigraphies successives pour saisir

l'apparition du mégathymus au moment de l'achèvement plus ou moins tardif de leur évolution pubérale. L'un d'entre eux, cependant, mérite quelques commentaires. Il s'agit de l'enfant L... Louis, cité en tête des observations. Chez celui-ci, en effet, l'indice thymique n'était pas très différent de celui observé normalement au début de la puberté et pouvait faire penser que celle-ci n'était pas très éloignée. Nous avons pu, grâce au propionate de testostérone accélérer l'évolution pubérale et, 6 mois après, alors que le développement génital de cet enfant s'était transformé, une nouvelle planigraphie nous a montré un indice thymique 5,7 inférieur au précédent. Nous avons assisté ici à la régression thymique post-pubérale, qu'il s'agisse d'une puberté anormalement tardive et déclenchée ou accélérée par l'hormone testiculaire, ou bien de l'action même de cette hormone sur le tissu thymique.

Un mot encore pour remarquer que, dans tous les cas, si la taille des enfants était parfois inférieure au chiffre normal pour l'âge, le poids, lui, l'était toujours. Nous devons tenir compte de ce fait dans l'appréciation des images planigraphiques du thymus qui, nous le savons, est très modifié en cas d'hypotrophie.

III. - OBÉSITÉ PUBERTAIRE.

Nous avons choisi, parmi les enfants de la Consultation de l'Hôpital Beaujon, auxquels le professeur agrégé Turpin a bien voulu joindre certains de sa consultation privée, quelques enfants, garçons et filles, dont le poids et très souvent la taille dépassaient à la période pubertaire les chiffres habituels. Nous avons exploré l'état de leur thymus à l'aide de la méthode planigraphique. Nous résumons, ci-dessous, leurs caractères morphologiques.

GARÇONS.

1) B..., 10 ans.

47,7 (excès pondéral 38 %).

142 (excès statural 11 cm.).

A grossi depuis l'âge de 2 ans. Testicules en place, mais a présenté longtemps une cryptorchidie droite. Réflexes vifs. Spasmo-

philie (signe de Chvostek. M. B. = — 17,9 %. T. A. 14-8. Indice thymique 5,6 (moyenne pour l'âge 5,4).

2) F... Jacques, 11 ans 4 mois.

48,5 (excès pondéral 37 %).

150 (excès statural 14 cm.)

Dystrophie adiposo-génitale. Adiposité abdominale suspubienne et mammaire. Organes génitaux de volume et d'aspect normaux. Radio du crâne normale. Examen oculaire normal. M. B. = — 20 %. Indice thymique 6,4 (moyenne pour l'âge 5,9).

3) Le D... Lucien, 11 ans 11 mois.

69,5 (excès pondéral 50 %).

161 (excès statural 22 cm.)

Dystrophie adiposo-génitale très marquée. Adiposité de type tronculaire. Pseudo gynécomastie. Testicules en place, mais petits et mous. Pénis enfoui dans la graisse sus-pubienne. Aucun poils axillaire ni pubien. Crâne normal radiologiquement. Examen oculaire : légère hypermetropie, pas d'altération du fond d'œil. Cuti : papuleuse. B. W. : négatif. Indice thymique 6,5 (moyenne pour l'âge 5,9).

4) F... Jacques, 13 ans 8 mois.

52,650 (excès pondéral 15 %).

161 (excès statural 8 cm.)

Adiposité modérée, seulement abdominale et sus-pubienne. Pseudo gynécomastie. Poils pubiens rares. Pas de poils axillaires. Organes génitaux peu développés. Signe du facial fruste, grosses amygdales, rate et ganglions normaux. Cuti : phlycténulaire. Père spécifique. Indice thymique 6,9 (moyenne pour l'âge 6,2).

5) D... Albin, 13 ans 10 mois.

70 (excès pondéral 47 %).

152 (*retard statural* 3 cm.).

Adiposité extrême tronculaire. Penis enfoui dans la graisse suspubienne. Cependant, les organes génitaux externes sont assez bien développés. Aucun poil. Pas de signe du facial. L'examen des yeux et du crâne n'a rien révélé d'anormal. Indice thymique 7 (moyenne pour l'âge 6,2).

6) Nec... Marcel, 14 ans 4 mois.

62,7 (excès pondéral 23 %).

155 (*retard statural* 2 cm.).

Dystrophie adiposo-génitale. A été amélioré par le propionate de testostérone. Indice thymique 6,2 (moyenne pour l'âge 6,8).

FILLES

1°) R... Jacqueline, 9 ans 1 mois.

38,5 (excès pondéral 31 %).

132 (excès statural 5 cm.)

Obésité abdomino-thoracique. Petits signes cliniques d'hypothyroïdie : sensibilité au froid, infiltrat sus-malléolaire, signe du sourcil. Cependant le M. B. est à — 3,9 %. Urticaire fréquente. Pas de modification de la rate ni des ganglions. Caractères sexuels secondaires totalement absents. Travail correct à l'école. Indice thymique 6,2 (moyenne pour l'âge 5,4) .

2°) T... Lysiane, 9 ans 3 mois.

38,6 (excès pondéral 30 %).

131 (excès statural 3 cm.)

Adiposité mammaire et abdomino-pelvienne. Faciès arrondi, signe du sourcil. Pas de signe pubertaire. Légère poussée mammaire sous la surcharge graisseuse. Indice thymique 6 (moyenne pour l'âge 5,4).

3°) R... Lydie, 10 ans.

41,3 (excès pondéral 26 %).

130 (retard statural 4 cm.)

Obésité très marquée. Aucun caractère sexuel secondaire. Légère poussée mammaire. Corps thyroïde non palpable. Acrocyanose. Livedo. Spasmophilie (Signe de Chvostek). M. B. : — 6 %. Indice thymique 6,4 (moyenne pour l'âge 5,7).

4°) F... Raymonde, 10 ans 6 mois.

40 (excès pondéral 17 %).

137 (taille normale).

A grossi depuis l'âge de 8 ans. Aucun caractère sexuel secondaire. Indice thymique 6,6 (moyenne pour l'âge 5,7).

5°) P..., 10 ans 9 mois.

44 (excès pondéral 22 %).

139 (taille normale).

Obésité abdomino-thoracique. Aucun caractère sexuel secondaire. Indice thymique 6,5 (moyenne pour l'âge 5,7).

6°) D... Michèle, 12 ans 10 mois.

57 (excès pondéral 24 %).

160 (excès statural 10 cm.)

Obésité d'intensité moyenne. Lenteur. Apathie. Développement mammaire important. Acrocyanose. Est *réglée* depuis 19 mois. Indice thymique 5,5.

7°) C... Jacqueline, 14 ans.
62 (excès pondéral 22,5 %).
149 (retard statural 6 cm.)

Adiposité abdominale, fessière, mammaire. Infiltrat sus-malléolaire. Lenteur. Retard scolaire. M. B. = — 24,3 %. Continue à engraisser malgré le traitement thyroïdien. A été réglée une fois depuis un an. Indice thymique 6,9 (moyenne pour l'âge 5,2).

Nous ne reviendrons qu'à très brièvement sur les caractères cliniques communs présentés par tous ces enfants. Nous avons éliminé à dessein les cas de syndromes adiposo-génitaux d'origine tumorale pour ne retenir que les cas d'obésité pubertaire pour lesquels une étiologie précise était souvent difficile à déterminer.

De l'ensemble des observations réunies ci-dessus, détachons les symptômes principaux :

— L'obésité qui constitue le trouble morphologique essentiel, à la fois par son intensité et sa disposition abdominale, fessière, mammaire. Elle peut s'accompagner d'un excès statural, toujours moins marqué et d'ailleurs inconstant. Chez les garçons, se voient souvent les signes de féminisation décrits par Maranon sous le nom d'« état intersexuel de la puberté ».

— Le retard de l'évolution génitale : les organes génitaux externes apparaissent normaux mais l'évolution pubérale est retardée. Les règles s'installent tardivement, sont irrégulières.

— Au point de vue psychique, l'état intellectuel est variable, assez souvent lenteur, apathie sans retard réel d'intelligence.

— Fréquemment, enfin, on note de petits signes d'insuffisance thyroïdienne avec, parfois, un abaissement concordant du métabolisme basal; souvent aussi quelques signes de spasmodie.

Chez ces enfants, la recherche de l'indice thymique sur les planigraphies nous a montré un chiffre supérieur à la normale. Deux font cependant exception. Le premier (garçon n° 6) avait été auparavant très amélioré par l'hormone mâle. La seconde (fille n° 6), était réglée depuis quelques mois lors

de l'examen et l'on peut supposer que le thymus avait déjà subi de ce fait son involution habituelle. Dans tous les autres cas un thymus plus volumineux que de coutume a été constaté.

Devons-nous conclure, de ce fait, que le thymus joue un rôle dans la survenue de tels états pathologiques ? Rien n'est plus contestable. Odinet, dans sa thèse, considère qu'on peut y suspecter une insuffisance fonctionnelle du thymus. Cette conception est basée seulement sur les résultats obtenus par l'opothérapie thymique. Il convient de remarquer, cependant, que de tels états sont spontanément améliorables et qu'en général, après 2 ou 3 ans, l'évolution pubertaire est devenue complète, bien que souvent l'obésité persiste. Plus récemment, Pende a développé une conception tout à fait différente de celle d'Odinot. Sous le nom d'adiposité hypercrinique, il a insisté sur le rôle de l'hyperfonctionnement du thymus. Il considère que nombre d'enfants classés parmi les adiposogénitaux ou les hypopituitaires présentent en réalité un état constitutionnel hyperthymique d'où relèvent l'adiposité, les troubles génitaux, les troubles psychiques, etc. Pende mettrait constamment en évidence, chez ces enfants, un thymus volumineux grâce à un mode de percussion spécial, dont nous avons déjà parlé (percussion dite « perçante »). Il obtiendrait des effets remarquables et rapides par la radiothérapie thymique.

Certes, les résultats donnés par les mensurations planigraphiques semblent confirmer cette hypothèse. Cependant il nous paraît qu'une grande prudence s'impose. Qui dit organe volumineux, ne dit pas forcément organe en hyperfonctionnement et malheureusement, aucun test biologique ne peut nous apporter la preuve de l'hyperfonctionnement thymique. L'argument thérapeutique nous semble également sujet à caution. Outre que l'objection déjà faite à l'efficacité de l'opothérapie peut également lui être appliquée, nous avons personnellement essayé de traiter par radiothérapie quelques-uns de ces enfants et nous n'en avons obtenu aucun avantage notable. Il nous paraît, dans l'état actuel de nos connais-

sances, plus logique d'admettre que le volume anormal du thymus constitue ici encore non pas tant une preuve d'une activité particulière de l'organe, qu'un témoin à la fois de la *suralimentation de l'organisme et du retard génital*. Celui-ci influe certainement sur le thymus de ces enfants, comme le montre l'observation de la fillette n° 6, où, malgré la présence d'une obésité importante, nous n'avons pas retrouvé après l'installation régulière des règles un indice thymique élevé.

Nous pensons donc qu'il convient de chercher, en dehors du dysfonctionnement thymique l'origine de l'obésité pubertaire. Il s'y associe le plus souvent à la fois un apport alimentaire excessif et des troubles endocriniens complexes où entrent sans doute pour une grande part les troubles hypophyso-tubériens et thyroïdiens. Il est cependant difficile de les préciser exactement. Un travail récent de M^{lle} Jung, étudiant un certain nombre de cas d'obésité pubertaire, grâce à la réaction d'Aron, n'a pu obtenir de résultats concordants. Peut-être peut-on y voir un déséquilibre fonctionnel des principes gonâdotropes et somatotropes antéhypophysaires.

IV. - LE THYMUS AU COURS DES ETATS LEUCEMIQUES

Les réactions thymiques au cours des leucémies sont pendant longtemps restées dans l'ombre en France. Cependant, de nombreuses études américaines montrent que, dans ce pays, les chercheurs n'y sont pas restés indifférents et un travail récent de MM. Pierret, Christiaens et Popoff attire à nouveau l'attention sur ces faits.

Il semble découler de l'étude des diverses observations qu'on puisse distinguer, peut-être un peu artificiellement, deux ordres de faits.

Dans un premier groupe, nous rangerons les cas où la leucémie s'est accompagnée d'une véritable tumeur thymique d'évolution maligne. Parmi eux, rentrent celui de Palma (1882 sarcome), de Brigidi et Piccali (1894 lymphome), de Coenen (1904 lymphosarcome), de Major (1918 lymphosar-

come avec métastases spléniques), de Janeway, de Little et Hall (1920), de Friedlander et Foot (1925 thymome à petites cellules), de Young et Spalding (1928 lymphocytome avec métastases viscérales). On pourrait sans doute en trouver encore de nombreux exemples.

Dans d'autres cas, au contraire, le thymus apparaît seulement hypertrophié sans métaplasie tumorale. Déjà, en 1890, Obrastzow trouve chez un garçon de 17 ans mort de leucémie lymphoïde aiguë un thymus volumineux. Serard en cite 2 cas (5 ans et 16 ans) (1900). Rocaz, en 1902, chez un enfant de 4 ans, trouve un thymus de 200 gr. au cours d'une leucémie lymphoïde. Mac Crae voit également une hypertrophie au cours d'une leucémie lymphoïde (1905). De même von Mullern et Grossmann, au cours d'une myélose leucémique aiguë, découvrent un très gros thymus (1912). Poensegen, chez un garçon de 16 ans, découvre un thymus de 60 gr. (1913). La même année, Milne, à l'autopsie d'une leucémie avec anémie, splénomégalie et adénopathie, trouve un thymus très volumineux comblant le médiastin supérieur chez un homme de 23 ans. Haenisch et Guerner décrivent à l'autopsie d'une leucémie aiguë un thymus extrêmement surchargé de lymphocytes (1919). Margolis, ayant étudié à la Mayo Clinic 32 cas de leucémie aiguë, de 1910 à 1920, en note 3 avec hypertrophie thymique, dont 1 chez un adulte de 23 ans. Thorpe diagnostique un thymus très volumineux à l'examen radiologique chez un enfant de 7 ans atteint de leucémie lymphoïde (1927). Boyd en relate 2 cas où la glande pesait 150 et 106 gr. Dans l'observation de De Lavergne, Abel et Debenedetti, il s'agit d'un homme de 20 ans dont la formule sanguine montre 1.051.000 globules rouges et 30.000 globules blancs avec 88 % de lymphoblastes. L'examen radioscopique montre une masse sombre non pulsatile englobant l'ombre cardio-vasculaire. A l'examen anatomique, il s'agit d'une hyperplasie diffuse du thymus coexistant avec celle de tout le système lymphatique (1930). Le cas de R. Debré, M. Lamy et Busson (1931) concerne un enfant de 15 ans mort de leucémie lymphoïde et où le thymus fut trouvé également très

volumineux. De même un cas de Craver et Mac Comb (1932) chez un enfant de 6 ans. Chez un garçon de 8 ans observé par MM. Huber, Cayla et Angelesco (1933) et mort de leucémie aiguë, le thymus fut trouvé pesant 100 gr. MM. G. Marchal, M^{me} Brun et Grupper ont observé un thymus de 95 gr. chez un homme de 25 ans au cours d'une leucémie à monocytes. Lefebvre et Christiaens trouvent un thymus de 200 gr. chez un enfant de 10 ans mort au cours d'une leucémie lymphoïde terminée par une poussée de leucémie aiguë. Cette hypertrophie thymique donnait radiologiquement une ombre médiastinale très volumineuse. Une autre observation de Pierret et Christiaens concerne un garçon de 8 ans et demi où une leucémie aiguë s'accompagne d'une hypertrophie considérable du thymus qui donne une ombre comblant presque l'hémithorax gauche. Un autre cas des mêmes auteurs est celui d'une fillette de 6 ans où l'image radiologique du médiastin apparaissait très élargie au cours d'une leucémie aiguë. Enfin, à l'autopsie d'un enfant de 4 ans mort de leucémie lymphoïde, MM. Pierret et Christiaens ont trouvé un thymus très volumineux.

Les études histologiques de tels cas sont souvent d'une interprétation délicate et nous disions plus haut que l'opposition de la tumeur thymique et de l'hypertrophie simple est peut-être un peu artificielle. Beaucoup de thymus, simplement infiltrés, ont pu, autrefois, alors que la relative fréquence des hypertrophies thymiques au cours des leucémies n'avait pas encore été mise en lumière, être pris pour des organes néoplasiques. De plus, du strict point de vue histologique, il est souvent extrêmement difficile, pour ne pas dire impossible, de distinguer le thymocyte du lymphocyte ou du lymphoblaste.

Du point de vue clinique, on remarquera que presque tous les cas rapportés concernent des sujets jeunes et en général des enfants. La variété de leucémie semble ne pas avoir grande importance. Cependant, l'hypertrophie thymique est de beaucoup plus fréquente au cours des leucémies lym-

phoïdes. Mais on a pu la voir au cours des leucémies aiguës et même des leucémies à monocytès.

Fait remarquable, dans aucune observation, on n'a noté de troubles de compression liés à l'hypertrophie thymique. Un thymus de 100 ou de 200 gr. n'a pas entraîné de stridor ou de crises dyspnéiques ou de cyanose. Il n'a pas donné le signe de Rehn. Pas une des autopsies n'a montré une compression des organes médiastinaux ou une déformation de la trachée.

Le pronostic de ces formes de leucémies apparaît d'une particulière sévérité et c'était déjà l'opinion émise par Ewing en 1928 dans le chapitre de son livre « Neoplastic Diseases » consacré aux tumeurs du thymus. En Amérique, les auteurs ont même fait une place à part à cette affection, l'isolant dans le cadre des leucémies comme une forme spécialement maligne.

La radiothérapie est capable de faire fondre les ombres médiastinales avec une grande rapidité, mais elle peut aussi donner à la maladie un coup de fouet terminal. Et il semble sage de ne l'appliquer qu'avec prudence lorsque l'image radiologique du thorax fait soupçonner l'hypertrophie thymique.

Le rôle du thymus dans la genèse de la leucémie remet en question, une fois de plus, sa nature véritable.

Certains ont soutenu que l'hypertrophie thymique constituait un terrain particulièrement favorable à la leucémie et ont rapproché ces faits des modifications sanguines qu'on a pu constater au cours de l'état thymo-lymphatique de Paltauf. Cette opinion est difficilement soutenable. En effet, nous avons vu que si, cliniquement, le syndrome de Paltauf est bien une réalité, il est peu probable que le thymus y soit constamment hypertrophié ou même qu'il y joue un rôle important.

D'autres auteurs, adoptant les opinions anciennes qui font du thymus un organe lymphopoïétique, verraient dans la leucémie avec hypertrophie thymique une exagération de la fonction normale du thymus. Quelle que soit l'opinion adoptée pour l'origine du thymocyte, cellule épithéliale née sur place

ou lymphocyte immigré, la majorité des histologistes dénie aujourd'hui toute fonction lymphopoïétique au thymus. Cette hypothèse n'expliquerait d'ailleurs pas l'hypertrophie thymique au cours de la leucémie à monocytes. Est-ce à dire que le thymus hypertrophié ou tumoral doit être considéré comme contingent dans de telles affections ? Il convient de distinguer les cas de processus tumoraux vrais et les cas d'hypertrophie simple.

Pour les premiers, la difficulté de leur diagnostic histologique doit faire chercher ailleurs le critère décisif. On le trouvera, semble-t-il, dans la coexistence de métastases viscérales multiples avec envahissement des organes lymphoïdes (ganglions et rate par exemple). Ici tout se passe comme si la tumeur médiastinale, lymphome ou lymphosarcome, était à l'origine de la maladie sanguine.

Dans les cas, au contraire, d'hypertrophie simple, l'examen histologique montre seulement une infiltration considérable du thymus par les éléments sanguins, sans métastase viscérales mais avec une infiltration identique et concomitante des ganglions, de la rate, du foie, du rein. Ici l'hypertrophie thymique constituerait un fait secondaire, banal, sans liaison avec le développement de la leucémie, le thymus participant comme n'importe quel organe, à l'infiltration lymphoïde généralisée.

Ces considérations pathogéniques sont sans doute hasardeuses. Il n'en reste pas moins que cet aspect particulier du thymus au cours des leucémies mérite d'être connu, ne serait-ce que pour éviter d'attribuer à de simples ganglions des ombres médiastinales importantes ou d'appliquer un traitement radiothérapique intensif, qui peut, dans ces formes particulières, accélérer singulièrement l'évolution de la maladie.

V. - MYASTHENIE ET THYMUS

Les rapports de la myasthénie et du thymus sortent du cadre que nous nous sommes tracé. Cependant nous avons pensé nécessaire de faire brièvement le point de cette ques-

tion. Les recherches de Lièvre et de P. Bourgeois, la thèse (1938) d'Isaacson, inspiré par le professeur agrégé Alajouanine, une observation récente de Duvoir et de ses collaborateurs nous rendent ce travail aisé.

C'est vingt ans après les publications d'Erb (1879) que fut décrit le premier cas de myasthénie associé à une tumeur thymique, par Oppenheim et von Hansemann (1899). Depuis les observations de myasthénie associée à des anomalies thymiques se sont multipliées. Lièvre en a dénombré 67 en 1936 et Isaacson 188 en 1938. Il s'agit, suivant les cas, soit de tumeurs thymiques, soit d'hypertrophie simple, soit enfin de persistance anormale de la glande. Dans la statistique de Lièvre, on trouve 24 tumeurs, 32 hyperplasies ou persistance. Dans 11 cas il n'y avait pas de lésion thymique. Dans le travail d'Isaacson on relève 44 tumeurs thymiques, 7 tumeurs probablement de cette origine, 27 hypertrophies simples, 18 persistances thymiques. Dans 22 cas il n'y a pas d'anomalie du thymus. Dans l'ensemble, on voit que la fréquence des anomalies thymiques s'élève à une proportion de 60 à 80 %. Dans les cas où aucune anomalie ne fut relevée, il convient encore de tenir compte des lésions passées inaperçues, des lésions que seul un examen microscopique aurait révélées, des lésions enfin portant sur des thymus aberrants (Greenfield et Norris).

Au point de vue histologique, les tumeurs thymiques peuvent être classées, suivant Alajouanine qui adopte la classification générale de Worms et Klotz en trois groupes principaux :

— celles où dominent la prolifération thymocytaire avec corps de Hassall rares ou absents (thymocytome);

— celles où dominent les lésions de la trame épithéliale avec corps de Hassall plus ou moins abondants (thymo-épithéliomes);

— celles, enfin, où les lésions du thymocyte et de l'épithélium sont également partagées (formes mixtes).

Il faut insister sur la difficulté du diagnostic histologique entre la tumeur vraie et l'hypertrophie simple. Certaines for-

mes de transition sont possibles et les anatomo-pathologistes insistent sur l'importance de la persistance des deux zones corticale et médullaire et sur l'existence de lobulation.

Cliniquement, les tumeurs thymiques sont dans la majorité des cas des tumeurs bénignes, très rarement des tumeurs malignes. L'existence ou non de tumeurs thymiques ne modifie pas cliniquement l'aspect de la myasthénie.

Les tumeurs bénignes passent le plus souvent inaperçues si on ne pratique pas un examen attentif de la région médiastinale. Celle-ci peut révéler à l'inspection une circulation collatérale légère, à la palpation le pôle supérieur de la tumeur derrière le manubrium, à la percussion une zone de matière étendue.

Les signes fonctionnels de compression médiastinale qui manquent habituellement dans les formes bénignes révèlent par contre rapidement les tumeurs malignes, de même que leurs métastases multiples. L'évolution en est rapide, moins d'un an en général.

Dans tous les cas l'examen radiologique est indispensable. Il peut montrer la tumeur sous forme d'une ombre plus ou moins volumineuse et surplombant l'ombre cardiaque comme « un deuxième cœur ». De profil, la tumeur est nettement antérieure rétrosternale. L'examen, après absorption de bouillie barytée, peut montrer une déformation ou un aplatissement de l'œsophage à son niveau. Mais il faut savoir qu'un examen radiologique négatif ne permet pas d'éliminer de façon certaine l'hypothèse tumorale. Toutes les tumeurs thymiques ne sont pas visibles aux rayons X et l'examen anatomique peut, dans ces cas, donner un démenti à l'examen radiologique. Peut-être l'examen planigraphique pourrait-il, là aussi, donner plus de renseignements que la radiographie ordinaire.

Enfin, très souvent, les malades atteints de myasthénie et de tumeur thymique ont une lymphocytose marquée.

La fréquence et la nature des anomalies thymiques au cours de la myasthénie étant ainsi délimitées, il convient de passer en revue les arguments qui plaident pour ou contre

le rôle du thymus dans la survenue de la maladie et son évolution.

On a voulu trouver dans la lésion thymique l'origine des infiltrats lymphocytaires des organes et surtout des muscles. Les lésions caractéristiques de la maladie et qui en permettent le diagnostic par biopsie musculaire deltoïdienne ont été mis en évidence par Weigert et bien étudiées par Buzzard sous le nom de lymphorragies. Les auteurs ont été frappés par la fréquence de ces lésions, fréquence analogue à celle des lésions thymiques et par l'analogie de la cellule ronde qui infiltre les muscles et de la cellule thymique. Cependant on peut objecter que les lymphorragies se voient aussi en cas de tumeurs à prédominance épithéliale.

On sait la fréquence, au cours de l'évolution de la myasthénie, des accidents dyspnéiques paroxystiques ou synco-paux entraînant souvent la mort subite. Si l'on se souvient qu'on a accusé l'hypertrophie thymique d'entraîner la mort subite chez l'enfant, on conçoit qu'un pareil rapprochement ait eu lieu pour la myasthénie. En réalité, de même que le fait est des plus discutables en pathologie infantile, de même il apparaît très douteux dans ce cas particulier. L'hypothèse d'une compression n'est guère défendable. L'hypothèse d'un mécanisme nerveux n'est pas démontrée. Chez beaucoup de myasthéniques morts subitement l'examen anatomique a révélé une vaso-dilatation intense avec œdème cérébral et viscéral et syndrome hémorragique terminal. Il est difficile de rattacher au thymus de pareils phénomènes.

Deux ordres de faits sont plus démonstratifs : ce sont les résultats de l'expérimentation et ceux de la thérapeutique.

Expérimentalement, Muller a pu obtenir par injection d'extrait thymique au chien un état musculaire voisin de l'état de fatigue physiologique. Mais il y a mieux et récemment Adler, par extrait thymique ou greffe d'organe, a pu réaliser chez le chien une myasthénie véritable améliorable temporairement par la prostigmine, comme la myasthénie humaine, et réapparaissant quelques heures après. Ces expériences n'ont pas encore été reproduites. Si elles se confirment, elles

constitueraient certainement un argument important pour la participation du thymus à la maladie d'Erb-Goldflam.

Au point de vue thérapeutique, il semble bien qu'on ait pu obtenir des améliorations de la myasthénie en agissant sur le thymus par radiothérapie ou exérèse chirurgicale. Isaacson a pu relever 7 cas de myasthénie traités par radiothérapie avec de réelles améliorations ou même quelques succès durables. Les examens radiologiques ont pu montrer la disparition de l'image tumorale dans ces cas. L'exérèse chirurgicale a surtout été utilisée par des chirurgiens allemands (Sauerbrück). Elle leur a procuré sur 6 observations 4 améliorations et une guérison persistant 3 ans après. En France, Leriche a également publié en 1939 une observation de thymectomie pour myasthénie chez une jeune fille de 16 ans. Il s'agissait d'un thymus d'aspect infantile sans signe d'hypertrophie ou d'évolution tumorale. On ne peut encore juger de l'amélioration, le cas étant trop récent.

Enfin, nous ne ferons que signaler les bons effets qu'auraient obtenus par l'opothérapie thymique Hamilton d'une part, Schlapp et Walsh d'autre part.

Est-ce à dire que ces arguments emportent la conviction ? Ce serait trop prétendre. Il reste des objections importantes. L'inconstance des lésions thymiques, leur variabilité, l'absence de manifestations myasthéniques dans d'autres syndromes thymiques (hypertrophie de l'enfance, tumeurs isolées). Certains ont prétendu que les lésions thymiques seraient secondaires, soit à la myasthénie elle-même, ce qui est peu vraisemblable, soit à d'autres lésions endocrines. Norris, en particulier, a insisté sur les lésions cortico-surrénales dans la myasthénie et leur rattache les modifications thymiques. Cependant, si les lésions surrénales peuvent, à la rigueur, rendre compte des hypertrophies simples du thymus, on ne voit pas comment elles expliqueraient les processus tumoraux.



Si nous voulons conclure d'un point de vue pratique, on est en droit de penser, en raison de la fréquence des lésions thymiques dans la myasthénie, que le thymus y joue un rôle vraisemblable bien que mal défini. On doit donc, devant toute myasthénie, chercher à mettre en évidence cliniquement et radiologiquement la tumeur thymique. Sa découverte ouvre la voie à une thérapeutique qui peut être efficace et un traitement supplémentaire n'est pas de trop dans une maladie aussi grave.

CHAPITRE IV

RELATIONS FONCTIONNELLES DES GLANDES ENDOCRINES ET DU THYMUS

I. - THYMUS ET THYROÏDE

La communauté d'origine des deux glandes, dérivant toutes deux de l'appareil branchial, permet de supposer que des relations assez étroites les unissent ultérieurement.

Elle explique, par exemple, la possibilité d'inclusions thymiques dans le corps thyroïde, comme l'a constaté de Winniwarter chez le chat, ou même une véritable continuité entre les deux glandes, comme l'ont vu Aimé et, plus tard, Dustin et Gérard. Elle explique, peut-être également, les rapports pondéraux qui font que, souvent, à un gros thymus correspond un petit corps thyroïde et inversement (Dustin et Zunz, 1918).

Mais il convient surtout de préciser :

— d'une part les bases expérimentales d'une relation fonctionnelle entre le thymus et la thyroïde;

— d'autre part la possibilité de l'intervention du thymus dans les syndromes cliniques thyroïdiens, goître, maladie de Basedow ou myxœdème.

A) RECHERCHES EXPERIMENTALES

Ces recherches doivent être conduites dans deux sens parallèles : effets de la thymectomie et des extraits thymiques sur le corps thyroïde, effets de la thyroïdectomie et des extraits thyroïdiens sur le thymus.

a) ACTION DU THYMUS VIS-A-VIS DU CORPS THYROÏDE.

Cette action peut être étudiée par thymectomie ou par injection d'extraits thymiques. Le comportement du corps thyroïde sera jugé soit par ses variations pondérales, soit par les variations du métabolisme de base.

Les résultats de la thymectomie ne concordent pas suivant les auteurs. Lucien et Parisot ont noté sur 18 lapins thymectomisés une légère diminution du poids de la thyroïde. Ni Ascher et Ruchti, ni Allen n'ont constaté de modification des échanges respiratoires chez le lapin. D'autres, au contraire (Adler, Beclard, Klose et Vogt, Matti) ont vu la thymectomie amener une hyperplasie thyroïdienne et Stahnke fait apparaître 180 jours après thymectomie chez le rat un goître colloïde diffus. Enfin, la thymectomie favorise l'action de la thyroxine. A la dose de 2 mmgr./kg. chez le lapin de 400 gr., elle entraîne une augmentation du M. B. de 25 % chez le lapin éthymé, de 11 à 15 % seulement chez le lapin normal.

L'influence des extraits thymiques a été étudiée de façon plus précise. Schneider et Nitschke injectent à des cobayes normaux un extrait alcoolisé de thymus et observent un abaissement du métabolisme de base de 15 à 35 %. Si on compare l'action de l'extrait thymique et celle de l'extrait thyroïdien ou de la thyroxine, on constate que leurs effets s'opposent et se compensent. En effet, l'augmentation du M. B. produite chez le cobaye par l'administration de thyroxine est atténuée en 24 à 48 heures par l'extrait thymique. Cette action n'est plus obtenue si on fait agir à la place un extrait de foie ou de muscle. Si on étudie l'action de l'extrait thymique sur l'amaigrissement produit par la thyroxine, on note en général que le thymus diminue ou supprime la perte de poids. Sklower l'a constaté chez la souris et Krizenecky sur le pigeon. Le poids de cet oiseau traité par l'extrait thyroïdien diminue en 21 jours de 36,5 %. Si au gramme quotidien de corps thyroïde on ajoute 2 à 4 gr. de thymus, la diminution de poids n'est plus dans le même temps que de 6,30 %. Chez la tourterelle, un jeûne de 6 jours diminue le poids total

du corps de 24,91 %. L'extrait thyroïdien accroît cet amaigrissement qui atteint alors 33,64 %. Mais si on associe thyroïde et thymus l'amaigrissement n'est plus que de 28,92 %, à peine supérieur à celui du jeûne seul. Krizenecky a remarqué que chez les oiseaux, l'extrait thyroïdien accroît le plumage avec mue rapide chez les jeunes encore couverts de duvet; l'extrait thymique ralentit cette évolution. De même chez le lapereau, Roelands et de Waele ont constaté que l'injection quotidienne de 2 cc. d'extrait perthymique entraîne une diminution du CO_2 émis de 8 à 10 %. Si on associe simultanément l'injection de 2 cc. d'extrait perthymique et de 2 mmgr./kg. de thyroxine, on ne constate aucune variation du poids ni du M. B., les deux extraits se neutralisant. Cette opinion est encore confirmée par Takao et bien que K. Wyssmann n'ait pas retrouvé chez le rat l'action de l'extrait thymique sur le métabolisme respiratoire compensant celle de l'ingestion de thyroïde, il semble qu'on puisse considérer les deux extraits comme présentant vis-à-vis l'un de l'autre une action antagoniste. Pour le thymus, elle n'est pas fonction seulement de l'acide nucléique, car celui-ci isolé ne modifie plus l'action du corps thyroïde (Krizenecky). Récemment Carrière, Morel et Gineste ont noté que l'hyperthymisation par homogreffe sous-cutanée entraînait un ralentissement de l'activité sécrétoire de la thyroïde chez le jeune lapin.

b) ACTION DU CORPS THYROÏDE VIS-A-VIS DU THYMUS.

Les extraits thyroïdiens ou la thyroxine peuvent modifier le volume du thymus chez l'animal jeune, lapin ou rat. Après un temps de latence, on obtient, par injection de 5 à 20 cc. d'extrait thyroïdien ou de 1/8 à 1/2 mmgr. de thyroxine, une augmentation nette du volume du thymus visible dès le 10^e jour et atteignant au 20^e jour 48 à 76 %. La di-iodothyrosine ou même l'iodure de sodium sont capables, à eux seuls, d'amorcer la réaction; par contre, l'extrait thyroïdien ne modifie pas l'état du thymus chez l'animal adulte (Carrière, Morel et Gineste).

Ces résultats contredisent ceux plus anciens de Dustin chez le tétard ou d'Orrechia chez le faisan. Mais ils confirment toute une série de recherches d'Hoskins (1909), Kahn (1916), Hering (1917), Speidel (1926). Cette divergence vient peut-être du fait que certains auteurs n'ont pas assez tenu compte des troubles de la nutrition qu'entraîne l'hyperthyroïdisation et de leur retentissement possible sur le thymus. Ces troubles amènent son atrophie après une phase passagère d'hypertrophie par hyperthyroïdisation chez le tétard (Champy). De même Courrier expérimentant sur des rats, des chats et des chiens à la période prépubère n'a vu l'hypertrophie thymique se produire que si l'état de nutrition de l'animal restait satisfaisant, en un mot si son bilan nutritif était positif. Dans le cas contraire, l'hyperthyroïdisation n'empêche pas l'atrophie thymique due à la dénutrition.

L'action de la thyroïdectomie sur le thymus constitue encore un fait des plus discutés.

Certains pensent qu'elle ne modifie pas le poids du thymus ou même qu'elle l'augmente. Ainsi Cadeac et Guinard l'auraient constaté chez le mouton. Gley, chez le lapin, ayant survécu à la thyroïdectomie, trouve un thymus normal ou augmenté. L'involution de l'organe serait retardée et l'atrophie thymique ne surviendrait que chez les animaux morts, par suite de la thyroïdectomie, en état de dénutrition. Mêmes constatations de Schultz, Rogers, Biedl.

D'autres — et ce sont les plus nombreux — considèrent au contraire que la thyroïdectomie, soit accélère l'involution du thymus, soit entraîne une diminution de son poids. Déjà Hofmeister, en 1894, note l'atrophie thymique du lapin thyroïdectomisé. Jeandélize, Lucien et Parisot voient sur des lapins de 1 à 7 mois, le poids du thymus diminuer de moitié par thyroïdectomie et notent la précocité de l'involution thymique. Worms et Pigache, Hammett, Tatum font les mêmes constatations et vérifient histologiquement l'involution des petites cellules thymiques. Marine, Manley et Baumann, dont les expériences ont été poursuivies sur un nombre important

d'animaux (lapin), ont vu la thyroïdectomie hâter l'involution du thymus et empêcher sa régénération ultérieure par surrenalectomie. Carrière, Morel et Gineste ont également constaté que chez l'animal jeune (lapin ou rat) la thyroparathyroïdectomie en un temps diminue de façon importante le poids du thymus, en moyenne 0 gr. 11 contre 0 gr. 37.

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons, nous-même, repris l'étude des effets de la thyroïdectomie sur le thymus du rat albinos.

Les animaux étaient anesthésiés au numal suivant la technique indiquée plus haut. La thyroïdectomie constitue une intervention facile et la mortalité opératoire est nulle si on prend quelques précautions pour pallier aux inconvénients de l'anesthésie (réchauffement). Chez le rat albinos, la thyroïdectomie est en général une thyroparathyroïdectomie en raison de la situation des parathyroïdes chez cet animal. Cependant, on laisse toujours intactes des parathyroïdes accessoires qui sont constantes, soit juxta-thyroïdiennes, soit intrathymiques. Les expériences ont été poursuivies pendant 2 mois avec un nombre égal d'animaux thyroïdectomisés et d'animaux témoins. Une nourriture identique a été donnée aux uns et aux autres.

Nous avons ainsi suivi 12 rats mâles et 10 femelles que nous avons groupés en plusieurs séries suivant la portée et le poids initial. Nous avons pris comme animaux témoins des rats de même portée et de même poids moyen.

Rats mâles.

Série A. — Rats de 20 gr. (29 jours). 4 Thyroïdectomisés. 4 Témoins.

2 mois après la thyroïdectomie, le poids moyen de rat thyroïdectomisé est de 105 gr., celui du rat témoin de 135 gr.

Le poids du thymus du rat thyroïdectomisé est de 10 ctgr., celui du rat témoin de 20 ctgr.

Série B. — Rats de 20 gr. (25 jours). 5 Thyroïdectomisés. 5 Témoins.

2 mois après la thyroïdectomie, le poids moyen du rat thyroïdectomisé est de 82 gr., celui du rat témoin de 97 gr.

Le poids du thymus du rat thyroïdectomisé est de 7 ctgr., celui du rat témoin de 21 ctgr.

Série C. — Rats de 77 gr. 3 Thyroïdectomisés. 3 Témoins.

2 mois après la thyroïdectomie, le poids moyen du rat thyroïdectomisé est de 158 gr., celui du rat témoin de 170 gr.

Le poids du thymus du rat thyroïdectomisé est de 10 ctgr., celui du rat témoin de 15 ctgr.

Rats femelles.

Série A. — Rates de 50 gr. 3 Thyroïdectomisées. 3 Témoins.

2 mois après la thyroïdectomie, le poids moyen de la rate thyroïdectomisée est de 102 gr., celui de l'animal témoin de 110 gr.

Le poids moyen du thymus est de 10 ctgr. pour la première, de 20 ctgr. pour la seconde.

Série B. — Rates de 65 gr. 2 Thyroïdectomisées. 2 Témoins.

2 mois après la thyroïdectomie, le poids moyen de la rate thyroïdectomisée est de 115 gr., celui de l'animal témoin de 130 gr.

Le poids moyen du thymus est de 15 ctgr. pour la première, de 28 ctgr. pour la seconde.

Série C. — Rates de 70 gr. 2 Thyroïdectomisées. 2 Témoins.

2 mois après la thyroïdectomie, le poids moyen de la rate thyroïdectomisée est de 125 gr., celui de l'animal témoin de 140 gr.

Le poids moyen du thymus est de 13 ctgr. pour la première, de 24 ctgr. pour la seconde.

De ces recherches, se dégagent les conclusions suivantes :

1° L'opinion de Carrière et de ses collaborateurs, ainsi que celle de Marine, apparaît entièrement justifiée. La thyroïdectomie en un temps entraîne, de façon constante, chez le rat albinos, une diminution importante du poids du thymus.

2° Cette atrophie thymique s'observe quel que soit le sexe de l'animal.

3° Elle peut atteindre 50 % du poids du thymus de l'animal témoin et semble être d'autant plus marquée que l'animal a été opéré plus jeune.

4° Cependant il faut remarquer que, de façon constante, la thyroïdectomie a entraîné une diminution du poids total

du corps de l'animal. Cet amaigrissement joue certainement un rôle dans l'atrophie thymique constatée.

B) THYMUS ET AFFECTIONS THYROIDIENNES

a) THYMUS ET MALADIE DE BASEDOW.

C'est Markham qui, le premier, a attiré l'attention sur l'existence fréquente au cours du goître exophtalmique d'une hypertrophie thymique, en décrivant dans son traité de Pathologie publié à Londres en 1857-58 une « affection of the heart with enlargement of the thyroïd and thymus glands and proeminence of the eyes ».

Cette constatation a été reconnue exacte par de nombreux auteurs. Cependant si l'hypertrophie thymique est fréquente au cours de la maladie de Basedow, elle n'est pas constante et la valeur qu'il faut lui attribuer est loin d'être précisée.

DONNÉES ANATOMO-PATHOLOGIQUES. — Ces données dérivent soit de constatations d'autopsie, soit de pièces prélevées lors d'une intervention.

Déjà les anciens auteurs avaient signalé la persistance anormale ou même l'hypertrophie thymique dans le goître exophtalmique. On la retrouve dans les publications de Moebius, Johnston (1884), Hale White (1886), Mosler (1889), Spencer, Lasvènes, Pierre Marie (1891), Joffroy (1894). Lejars en 1897 signale un cas où le thymus pesait 69 gr. et Bonnet, en 1899, peut réunir 28 cas où l'hypertrophie du thymus a été notée. Une statistique de Capelle (1911) portant sur 60 cas la note dans 70 % des cas, une autre de Matti dans 75 %. D'autres sont moins élevées : 50 % (Simmons). Hammar a publié deux statistiques : l'une en 1917, sur 27 cas, l'autre en 1926, sur 16 autres cas. L'hypertrophie thymique est constante mais variable dans son intensité et l'on trouve des chiffres allant de 30 gr. à 41 gr. 7, la moyenne des chiffres normaux pour l'âge étant respectivement de 24,9 et 18,7. Une statistique analogue de Young et Turnbull donne des chiffres

du même ordre de 30,3 à 36,1. Roussy et Huguenin ont trouvé un thymus de 47 gr. chez une basedowienne de 30 ans, Boyd un thymus de 60 gr. chez un malade de 40 ans, Delore et Dunet un thymus de 62 gr. chez une femme de 25 ans et Gaudier (de Lille) a enlevé un thymus de 32 gr. à une basedowienne de 38 ans. Citons encore le cas de Stordeur et François et les deux observations de Bastenié, l'une chez une femme de 23 ans (thymus de 105 gr.), l'autre chez une femme de 41 ans (thymus de 70 gr.). Enfin, la statistique américaine de Margolis donne un pourcentage de 85 % d'hypertrophie thymique en cas de goitre exophtalmique et de 53 % en cas d'adénome.

Etude histologique du thymus hypertrophié. — Celle-ci n'a été faite que rarement. Pour certains, l'hypertrophie porte à la fois sur la corticale et la médullaire. Pour Hammar, cependant, dans certains cas, en noterait une prédominance de l'hypertrophie corticale. La plupart des auteurs insistent sur la réaction hyperplasique des corps de Hassall, qui sont plus nombreux et plus volumineux que normalement (Hammar, Roussy et Huguenin, Margolis). On a pu dans certains cas déceler une réaction hyperplasique sur des thymus ayant déjà subi une involution physiologique (25 cas sur 55 dans la statistique de Margolis). Dans l'ensemble, l'aspect histologique est celui du thymus du jeune enfant avec réaction hyperplasique des éléments thymiques : thymocytes et corps de Hassall.

Recherche de l'hypertrophie thymique en clinique. — Il est presque illusoire de vouloir la mettre en évidence par la percussion. Sainton l'a cherchée sans succès. L'examen radioscopique peut par contre donner des renseignements. Haberer a vu à la radioscopie un thymus hypertrophié dans 4 cas sur 9. Sainton a noté une image d'hypertrophie thymique chez une basedowienne de 18 ans. Nous avons appliqué la méthode planigraphique chez une de nos malades, M... Josette, 17 ans, basedowienne typique avec exophtalmie, tremblement,

tachycardie à 108 et M.B. augmenté de 47 %. Le planigramme passant à 3 cm. du plan sternal nous a donné une image médiastinale supérieure nettement élargie et dépassant de plusieurs centimètres la dimension moyenne normale pour l'âge. Cet aspect nous permet de conclure à l'existence d'un thymus hypertrophié chez cette jeune basedowienne.

Rôle de l'hypertrophie thymique au cours de la Maladie de Basedow. — La maladie de Basedow est-elle d'origine thymique ? Certains l'ont cru et l'on a vu Hart et Moebius soutenir que l'hypertrophie thyroïdienne serait secondaire à un hyperfonctionnement du thymus, le corps thyroïde cherchant ainsi à neutraliser les « poisons thymiques ». Cette théorie n'est évidemment plus admise aujourd'hui où la notion de « poison thymique » apparaît comme une hypothèse bien douteuse. D'autres ont cru également faire apparaître quelques symptômes de la maladie de Basedow par greffe thymique — ainsi Bircher chez le chien — ou par injection intra-péritonéale d'extraits (Friedmann). Ces expériences ne sont pas concluantes. Pour Adler l'hypertrophie thymique serait responsable de la réaction myasthénique de Jolly, qui est assez souvent constatée chez les Basedowiens. On sait, en effet, que myasthénie et hypertrophie thymique vont souvent de pair. Enfin certains auteurs américains (Bram, Warthin, Margolis), constatant, outre l'hypertrophie thymique, l'hypertrophie ganglionnaire et splénique, font rentrer la maladie de Basedow dans le cadre des maladies constitutionnelles, de l'état thymo-lymphatique. La maladie de Basedow représenterait un des modes de réaction d'une constitution anormale primitive dans laquelle rentrerait l'hypertrophie thymique. Cette théorie semble bien fragile si l'on se reporte aux idées actuelles sur le syndrome de Paltauf. D'autres enfin (Rathke) voient dans l'hypertrophie thymique une conséquence de l'hyperpituitarisme qui accompagne la maladie de Basedow.

Un second point intéressant a été soutenu surtout par les auteurs allemands et par Hammar : l'existence d'un gros

thymus aggraverait singulièrement la maladie de Basedow et expliquerait les accidents mortels post-opératoires. Gebele sur 60 autopsies trouve 95 % des morts opératoires imputables à l'hypertrophie thymique. Hammar également, revisant 43 cas d'accidents mortels post-opératoires survenus en Allemagne, Scandinavie et Europe du Nord, pense également que l'hypertrophie thymique est un facteur de gravité. Actuellement, les améliorations de la technique de la thyroïdectomie ont pratiquement supprimé les accidents post-opératoires et leur origine thymique est maintenant jugée. L'hypertrophie thymique n'est pas responsable des accidents post-opératoires de la thyroïdectomie et à plus forte raison n'est pas une contre-indication à l'intervention.

Un dernier point enfin mérite quelque développement : l'utilité de la thymectomie dans la thérapeutique de la maladie de Basedow. La plupart des observations rapportées ne sont pas convaincantes, car, très rarement, la thymectomie a été faite seule. Ainsi les deux cas de Gebele comprennent à la fois thyroïdectomie et thymectomie. Haberer a pratiqué la thymectomie 9 fois, mais dans 8 cas elle était associée à la thyroïdectomie. Pour lui, les résultats seraient nettement améliorés par l'association des deux interventions. La question de la thymectomie dans le Basedow semble avoir vivement intéressé les chirurgiens allemands. Dans une publication récente Adler indique qu'elle est actuellement systématiquement pratiquée en même temps que la thyroïdectomie à la clinique Sauerbruck chaque fois que l'examen clinique a révélé une réaction myasthénique. En France, cette intervention n'a eu aucun succès et est à peine signalée dans les traités classiques. Cependant, en 1934, Gaudier a eu l'occasion d'observer chez une femme de 38 ans une maladie de Basedow typique avec métabolisme élevé. A l'anesthésie locale il trouve sur le lobe droit d'un goitre très vascularisé une masse grisâtre lobulée de 10 cm. de long s'enfonçant derrière la fourchette sternale. Cette masse, réséquée sans difficulté, apparaît être un thymus de 32 gr. hyperplasique. L'intervention se

borne à la thymectomie et l'amélioration de l'état de la malade est rapide : les règles disparues depuis 6 mois réapparaissent le 4^e jour. Les autres symptômes s'amendent à leur tour. Le point intéressant à souligner dans cette observation, qui est, en France, sans doute unique, est la persistance de la guérison. En 1939, en effet, la malade revue par Gaudier était toujours en excellent état.

b) THYMUS ET MYXŒDÈME.

L'état du thymus au cours du myxœdème est différemment jugé. De nombreux auteurs ont vu, à l'autopsie de jeunes myxœdémateux, le thymus atrophié, ainsi Pineles, Erdheim, Zuckermann, Cruchet, etc. Pour Biedl, Hammar et Hellmann (1920), Schultz (1921), le thymus est précocement involué dans le crétinisme. D'autres auteurs, au contraire, ont vu plus souvent l'hypertrophie thymique et certains la considèrent comme compensatrice de l'athyroïdie. Pierre Marie l'a notée de façon constante dans l'idiotie myxœdémateuse de Bourneville, de même que Joffroy. Dans le myxœdème acquis de l'adulte, un cas a été rapporté par Pierre Marie chez une femme. On doit le rapprocher du cas de Souques et Stilling et de celui signalé par Sainton où, chez un homme de 39 ans, atteint d'insuffisance thyroïdienne, un examen radioscopique montra une image d'hypertrophie thymique. Nous avons eu l'occasion d'examiner, par la méthode planigraphique, le thorax d'un jeune myxœdémateux suivi depuis plusieurs années par M. Turpin. Le cliché passant à 2 cm. en arrière du plan sternal montre une image supra-cardiaque élargie en colonne, plus volumineuse que celle normale pour l'âge (4 ans). Mais nous ne pouvons conclure nettement à l'hypertrophie thymique, l'âge de l'enfant et son indocilité n'ayant pas permis l'obtention de clichés suffisamment nets.

En conclusion, on voit que l'hypertrophie thymique est très fréquente au cours de la maladie de Basedow, qu'elle fait peut-être partie de la constitution qui favorise l'éclosion de

cette maladie, mais qu'on ne peut tirer de son existence un facteur étiologique ni de son exérèse une thérapeutique efficace dans les cas habituels. Au cours du myxœdème, au contraire, l'état du thymus est mal précisé et cette étude devrait être reprise.

II. - THYMUS ET PARATHYROÏDES

Plus encore que pour le corps thyroïde, les rapports thymo-parathyroïdiens doivent être considérés comme vraisemblables. Ce n'est plus en effet seulement une communauté d'origine régionale mais bien une identité complète, puisque thymus et parathyroïde inférieure dérivent de la même fente branchiale.

Cette communauté d'origine embryologique explique les corrélations histologiques des deux glandes. Aimé a vu, chez les Chéloniens, se fusionner au printemps le thymus et la parathyroïde, celle-ci intervenant dans la régénération saisonnière de la glande. Dustin et Gerard ont noté chez le chat la confluence des parathyroïdes et de nodules thymiques. De même de Winniwarter. Enfin, Gerard, en 1928, a trouvé chez l'homme, sur une pièce opératoire, une continuité tissulaire entre le thymus et la parathyroïde; de véritables îlots parathyroïdiens étaient nichés dans la glande avec des formes de transition entre les éléments cellulaires parathyroïdiens et les thymocytes.

Par ailleurs, nous avons déjà indiqué plus haut le rôle que semble jouer le thymus vis-à-vis du métabolisme phosphocalcique. Mis à part quelques résultats divergents ou des interprétations pathogéniques douteuses, il semble que d'une part les extraits thymiques actifs soient hypocalcémiants et que d'autre part ils puissent, dans une certaine mesure, neutraliser les effets hypercalcémiants des extraits parathyroïdiens. Parallèlement, les extraits thymiques favorisent le dépôt du calcium dans les tissus et en particulier nous avons déjà signalé leur action sur l'évolution du cal des fractures.

Quelques remarques expérimentales sont en faveur du rôle possible du thymus dans l'apparition de la tétanie.

Uhlenhuth, alimentant certaines larves de batraciens avec des extraits thymiques, a vu se produire des phénomènes analogues à ceux qu'entraîne l'extirpation des parathyroïdes. Chez ces larves, ces dernières n'étaient pas encore développées.

Spriter, chez la rate adulte, empêche l'apparition de la tétanie parathyréoprive, par une thymectomie antérieure de huit à dix jours.

Ces remarques sont en faveur d'un antagonisme uniquement fonctionnel des deux glandes, car la thymectomie ne modifie pas la structure des parathyroïdes (Park et Mac Clure) et Heneymann n'a pas observé d'influence de l'extrait thymique sur la tétanie expérimentale du cobaye.

Enfin, l'hypervitaminose D (Nitzesco et Bratiano) synergique de l'extrait parathyroïdien par l'hypercalcémie qu'elle entraîne, aboutit à une involution du thymus mais celui-ci ne semble jouer aucun rôle dans l'apparition du rachitisme bien que Glanzmann, Ascher et Ratti aient prétendu empêcher par l'opothérapie thymique l'apparition du rachitisme expérimental chez des animaux carencés.

Au cours des tétanies infantiles, certains auteurs ont constaté, à côté des lésions hypoparathyroïdiennes, des altérations hypertrophiques du thymus (Melo, Leitao). On doit remarquer que la tétanie ou son expression camouflée que représente la spasmophilie sont habituellement l'apanage des sujets jeunes possédant un thymus en pleine activité. Nous ne reviendrons pas sur les considérations développées lors de l'étude de la mort subite dite « mort thymique ». Elle a été attribuée d'abord à l'hypertrophie thymique, puis, quand l'anatomie et l'évolution du thymus ont été mieux connues, on a eu tendance à incriminer davantage la spasmophilie, l'hypoparathyroïdisme. On pourrait admettre, plutôt que l'une ou l'autre hypothèse, l'action simultanée des deux facteurs : le gros thymus fait vraisemblablement partie du terrain spasmophile. Une observation récente de MM. R. Leroux, G. Mara-

non, Ch. Richet et A. Pergola relate le cas d'une jeune femme de 21 ans qui, atteinte de crises de tétanie depuis plusieurs années, succombé à une hémorragie méningée. A l'autopsie, outre des lésions parathyroïdiennes, on note l'existence d'un thymus volumineux de 35 à 40 gr. avec ses deux lobes bien distincts, de consistance normale, congestionnés à la coupe. L'examen histologique révèle l'aspect d'un thymus analogue à celui des sujets jeunes avec thymocytes abondants, corps de Hassall petits, sans sclérose interlobulaire. Cette observation montre que la tétanie est un syndrome où l'insuffisance parathyroïdienne n'est pas seule à jouer son rôle. Sans doute le thymus vient accentuer, par son hypertrophie, les effets de l'hypoparathyroïdie.

Les autres syndromes osseux où peut intervenir la parathyroïde ont été peu étudiés du point de vue thymique. Parhon et Marinesco ont obtenu de bons effets de l'opothérapie thymique dans un cas d'ostéose parathyroïdienne.

Le rôle du thymus a été encore étudié au cours de l'ostéopsathyrose, syndrome héréditaire pour lequel l'origine parathyroïdienne est elle-même très douteuse. Les constatations anatomiques ne sont pas convaincantes. Frontali, Lanzarrini ont noté la possibilité d'atrophie scléreuse du thymus. D'autres ont trouvé au contraire un thymus hypertrophié. Au point de vue thérapeutique, certains ont amélioré l'ostéopsathyrose par l'opothérapie thymique buccale ou sous-cutanée. Une observation américaine cite un cas traité par l'extrait thymique Hanson où cette thérapeutique empêcha l'apparition de nouvelles fractures spontanées et accrut la densité radiologique des os. (Secord.)

Enfin, récemment, le professeur Leriche a signalé les effets encourageants que lui a procurés la thymectomie dans plusieurs cas d'ankyloses multiples, de polyarthrites déformantes et même de sclérodermie où chez un malade de 58 ans persistait un thymus volumineux et encore actif histologiquement. Au cours de ce dernier syndrome, Guillemin, dans des recherches rapportées dans sa thèse, n'a obtenu aucune amé-

lioration du processus par l'opothérapie thymique. Celle-ci, cependant, à la dose de 20 gr. d'organe frais 3 fois par semaine pendant plusieurs mois, lui a permis, chaque fois que la calcémie, la calciurie et la phosphatémie étaient supérieures à la normale, de les stabiliser à un taux inférieur voisin du chiffre physiologique.

III. - THYMUS ET SURRENALES

Nous avons fait remarquer plus haut, au cours de l'étude du syndrome de Paltauf, la fréquence de l'association d'une hypertrophie thymique et d'une hypoplasie des surrénales. Celle-ci est déjà signalée par Norris (1910) et Wiesel pensait qu'elle portait principalement sur la portion chromaffine de la glande.

Depuis, de nombreuses recherches expérimentales sont venues montrer la fréquence des corrélations surrénalo-thymiques, sinon en éclaircir le mécanisme et en définir la signification physiologique.

Les études les plus nombreuses ont porté sur le destin du thymus au cours des expériences de surrénalectomie double.

On s'adresse habituellement à des animaux tels que le lapin ou le rat qui présentent de façon quasi constante des surrénales accessoires permettant une survie suffisamment longue. Chez le cobaye, où ces formations font défaut, le délai de survie est toujours très court.

Réalisée dans de telles conditions, la surrénalectomie entraîne habituellement une hyperplasie du thymus. Des résultats identiques obtenus par Boinet, Calogero, Auld, Matsoukis, Hart et Pende permettent de considérer le fait comme définitivement acquis. Crowe et Wislocki, dans leurs expériences sur le chien, ont obtenu une survie de 2 à 6 mois et ont noté de façon constante un état d'hyperplasie thymique et lymphatique qui ressemble aux lésions du status thymico-lymphaticus de Paltauf. Des résultats semblables ont été

obtenus par Aub chez le chat, où la survie est cependant moindre.

Plus récemment des expérimentateurs américains ont repris la question et leurs résultats méritent d'être rapportés avec quelque détail.

Jaffe utilise le rat albinos où la survie est assez longue en raison de nombreuses surrénales accessoires. Il pratique une surrénalectomie double chez des rats de 25 jours et il observe une hypertrophie thymique rapide et importante qui est maxima environ 3 à 5 semaines après l'intervention. On peut ainsi voir chez les animaux témoins un thymus du poids de 58 mmgr. alors que chez les rats en expérience le poids est de 386 mmgr. Cette hypertrophie semble un peu plus précoce chez la femelle. Une mise-bas antérieure ne la modifie pas. Un amaigrissement post-opératoire n'a pas d'influence sur elle. Si l'on se sert de rats plus vieux (35 à 54 jours) l'hyperplasie thymique est encore plus rapide et atteint 50 % en deux semaines. Enfin, si l'on s'adresse à de vieux rats, de 200 ou 300 jours, chez lesquels le thymus a déjà subi son involution physiologique, la surrénalectomie amène la régénération de l'organe, même si a eu lieu auparavant une thymectomie partielle. La régénération est complète en deux semaines. Elle porte à la fois sur la corticale et la médullaire mais semble commencer par cette dernière. Ces résultats concordent également avec ceux de Parhon obtenus sur le rat albinos 42 jours après surrénalectomie.

Marine a poursuivi des recherches analogues sur le lapin où il a pu obtenir plus de deux semaines de survie. Sur 64 animaux ayant survécu, il note 52 hyperplasies thymiques. Elles portent à la fois sur la médullaire et la corticale, comme dans les expériences de Jaffe, et ne sont pas influencées par l'âge des animaux.

Par contre, si avant de supprimer les surrénales, on pratique une thyroïdectomie, alors on ne peut plus obtenir ni d'hyperplasie thymique, ni de régénération. L'involution est même obtenue 17 fois sur 27. Au contraire, en associant sur-

rénalectomie et castration on obtient non seulement la régénération thymique mais encore une véritable réaction hyperplasique. On verra plus loin que la castration seule retarde l'involution physiologique du thymus sans modifier son volume. Enfin, si on associe surrénalectomie, thyroïdectomie et castration, la régénération ne se produit que parallèlement à celle de la thyroïde.

L'examen histologique des thymus ainsi régénérés ou hyperplasiés montre que le processus porte autant sur la corticale que sur la médullaire. Fait intéressant, on voit parfois dans cette dernière se développer des centres germinatifs, histologiquement identiques à ceux observés au niveau des ganglions lymphatiques.

Certains auteurs ont essayé de préciser les corrélations surréno-thymiques en s'adressant aux extraits thymiques et en comparant leurs effets à ceux du produit élaboré par la médullo-surrénale : l'adrénaline.

On connaît l'effet hypertenseur de cette dernière. Parisot avait cru observer autrefois un effet hypotenseur des extraits thymiques. En réalité l'action dépressive de ces extraits est due en grande partie au choc protéotoxique qu'entraîne leur grande richesse en nucléo-albumines.

Plus intéressantes sont les recherches poursuivies par d'autres auteurs sur le cœur isolé de la grenouille. On sait que dans ces conditions l'adrénaline augmente l'amplitude des battements et accélère le rythme après une phase de ralentissement passager. Si on baigne le cœur isolé dans un liquide de Ringer contenant 2 % d'extrait thymique, on obtient, au contraire, au bout d'un certain temps, une hypotonie du myocarde avec bradycardie notable. L'apparition de tels résultats est hâtée et leur intensité est accrue si la concentration de l'extrait thymique augmente et dans certains cas on peut obtenir un arrêt total du cœur. Ces résultats, voisins de ceux obtenus par excitation vagale, ne sont cependant pas influencés par l'atropine. Si l'on fait agir l'adrénaline sur un cœur isolé ainsi préparé, on s'aperçoit qu'il faut employer des doses

beaucoup plus fortes pour obtenir une action analogue à celle réalisée sur le cœur sans préparation.

L'extrait thymique peut également, dans certaines conditions, modifier l'hyperglycémie adrénalinique. Une injection avant ou pendant l'épreuve empêche la réaction de se produire. Après thymectomie, par contre, la réaction est plus intense que chez les animaux témoins et si on trouve chez ces derniers un pourcentage d'augmentation de la glycémie de 1,147 pour mille, on trouve chez les thymectomisés une augmentation de 1,856 pour mille. Ces résultats varient un peu suivant les races d'animaux, d'animal à animal et suivant la date de la thymectomie. Cependant ils apparaissent assez constants. On sait par ailleurs la fréquence de l'hypoglycémie au cours des états thymo-lymphatiques. Mac Clean et Sullivan, qui l'ont dosée dans 3 cas, ont trouvé respectivement les chiffres de 0,42, 0,52, 0,57 pour mille.

L'adrénaline agit sur le thymus comme un toxique et favorise l'involution de l'organe comme les rayons X, aboutissant à la pycnose des thymocytes. L'involution thymique définitive peut être obtenue par des injections répétées d'adrénaline.

Ces résultats, déjà notés par Goldner chez le chien nouveau-né, sont confirmés par Carrière et ses collaborateurs sur le rat : chez cet animal, des injections quotidiennes d'une solution d'adrénaline au 1/4.000^e suffisent à obtenir une involution thymique avant le 10^e jour.

Signalons encore que certains ont voulu attribuer à l'involution thymique le fait qu'on obtient plus facilement l'athérome adrénalinique chez l'adulte que chez l'enfant et que Poli a pu obtenir chez le cobaye un retard dans l'apparition de l'hypercholestérinémie adrénalinique.

Toutes ces recherches semblent établir l'antagonisme du thymus et de la médullo-surrénale, bien qu'Adler prétende que l'adrénalinémie serait augmentée par l'extrait thymique.

L'isolement récent de l'hormone cortico-surrénale a permis de vérifier qu'elle aussi pouvait influencer le thymus. Carrière et ses collaborateurs ont noté une involution thymique par la

cortine. D'autres expérimentateurs américains (Evans, Ingle) ont obtenu les mêmes résultats. Est-ce une action directe de l'hormone corticale ou une action indirecte par l'intermédiaire des gonades dont la cortine excite la sécrétion hormonale ? Il est difficile actuellement de se prononcer.

Signalons enfin que pour Matti et Pighini, la thymectomie entraîne une hypertrophie des surrénales et que l'extrait thymique prolongerait la vie des animaux décapsulés (La Grutta et Avellone).

Ces résultats expérimentaux connus, il ne sera pas surprenant qu'en pathologie humaine, au cours de la maladie d'Addison, on trouve fréquemment un thymus plus volumineux que normalement. C'est Star qui le premier a attiré l'attention sur ce fait en 1895. Cet auteur a découvert à l'autopsie d'une fille de 17 ans, morte subitement au cours d'une maladie d'Addison, un thymus volumineux. Ni Addison dans sa description de 1855, ni Averbrück qui rapporte, dans son mémoire de 1869, 61 cas, ne signalent le fait. Mais il a été vu par la suite par Wiesel, Pappenheimer, Boinet, Calogero, Auld. Il est cependant difficile de tirer une conclusion de cette hyperplasie thymique. Il s'agit à la fois d'une hyperplasie thymique et ganglionnaire comme on peut en rencontrer dans la maladie de Basedow. Histologiquement, il s'agit de thymus riches en thymocytes, pauvres en corps de Hassall, organes au repos et certainement très peu actifs. ●

Un nouvel aspect des relations surréno-thymiques a été récemment mis en évidence par Selye en étudiant ce qu'il dénomme « la réaction d'alarme », c'est-à-dire les lésions observées dans l'organisme sous l'influence d'agents pouvant le léser gravement et quelle qu'en soit la nature : toxique, froid, rayons X, choc traumatique, etc. La réaction d'alarme est toujours identique et ce « syndrome non spécifique » comporte l'hyperplasie des surrénales, l'atrophie du thymus et des organes lymphatiques, le dépôt de graisse au niveau du foie, les ulcérations gastro-intestinales et l'hypochlorémie. Il est remarquable de voir que la surrénalectomie empêche

l'atrophie thymique au cours de la réaction d'alarme. De ce fait, cette atrophie est vraisemblablement due à une libération de cortine par la surrénale hyperplasiée, celle-ci étant, sans doute, elle-même sous la dépendance de la cortico-stimuline hypophysaire. Le thymus, protégé contre l'agent toxique par la surrénalectomie, n'est d'ailleurs pas à l'abri d'une agression *in situ* qui entraîne à son niveau des pycnoses massives (colechicine par exemple). Il est sensible aux rayons X comme un thymus normal, il n'est même pas intégralement indemne au cours d'une intoxication générale de l'animal sans surrénale. Mais le nombre des pycnoses observées dans ces conditions est le tiers de celui obtenu chez l'animal normal. Elles s'atténuent avec le temps et n'aboutissent pas à l'involution complète du thymus (C.P. Leblond).

De l'ensemble de ces recherches on peut conclure que si le thymus a peu d'influence sur la surrénale, il n'en est pas de même de la surrénale vis-à-vis du thymus.

Qu'il s'agisse de la médullaire ou de la corticale, la surrénale est une glande antagoniste du thymus. Sa suppression ou son hypofonctionnement favorise l'hyperplasie de l'organe. Son hyperfonctionnement en amène l'atrophie.

IV. - THYMUS ET GLANDES GENITALES

Les rapports étroits qui lient l'évolution morphologique et pondérale du thymus et l'apparition de la période pubertaire doivent faire rechercher les relations qui unissent cet organe aux glandes génitales. Cette étude a été envisagée du point de vue expérimental par de nombreux auteurs et il convient d'étudier successivement les effets de la castration, des hormones génitales et de la gestation.

EFFETS DE LA CASTRATION

Leur recherche ne date pas d'hier, puisque, déjà, en 1898, Calzolari nota chez le lapin castré une atrophie toujours plus lente et un volume thymique plus important que celui de

l'animal de même poids et de même âge. Plus tard, Henderson, puis Hammar vérifient le fait chez les bovins. Ils trouvent le poids du thymus du bœuf double de celui du taureau ou de la génisse du même âge. Soli (1909) relève le fait chez le poulet, Gellin (1911) chez le lapin, Paton et Goodal chez le cobaye où, pour des animaux de même poids, le thymus présente un volume d'un tiers supérieur chez l'animal castré.

Le sexe de l'animal importe peu. La castration a les mêmes effets sur le thymus du mâle et de la femelle comme le montrent les multiples expériences réalisées par Hatai sur des animaux mâles et femelles, par Freudenberger, Bulhler, Billeter chez la femelle, par Lawlen chez le mâle. Lanson et ses collaborateurs, castrant des rats femelles, comparent le poids du thymus des rates normales et des rates castrées. Pour les premières, une moyenne calculée sur 36 animaux donne 191 mmgr. Pour les secondes, dans une première série de 10 animaux, on trouve 305 mmgr., dans une deuxième de 57 animaux on trouve 378 mmgr. Mêmes résultats chez le rat mâle : Chiodi prélève le thymus de rats mâles normaux et castrés. A 80 jours, le thymus du rat normal pèse 25 à 30 cgr., celui du rat castré 40 à 45. Binotto obtient de même, sur les lapins des deux sexes, une hypertrophie thymique 40 jours après castration.

Il est remarquable de constater que si une différence existe dans le poids du thymus de l'animal normal suivant le sexe, la castration tend à faire disparaître cette différence. Marine et ses collaborateurs castrant, à l'âge de 20 jours, des souris mâles et femelles. Ces animaux sont tués par le chloroforme à 90 jours. Alors que chez les souris témoins mâle et femelle on trouve respectivement comme poids du thymus 0,038 et 0,021, chez la souris castrée on trouve au contraire des chiffres voisins pour les deux sexes : 0,051 et 0,0518.

Doit-on considérer la différence du poids du thymus chez les animaux normaux et les animaux castrés comme signifiant une hypertrophie de l'organe chez ces derniers ? Il ne semble pas. Le poids du thymus, en effet, n'est anormal que

par rapport à l'âge de l'animal et pourrait très bien être considéré comme physiologique s'il s'agissait d'un animal en pleine période pubertaire. Ce qui entraîne les différences notées, c'est que l'involution post-pubertaire s'est produite chez les animaux normaux, alors qu'elle ne s'est pas produite chez les animaux castrés. La castration entraîne donc non pas une hypertrophie du thymus mais un retard dans son involution normale. Cette opinion qui est classique et admise par la majorité des auteurs est contestée par quelques-uns.

Kinusaga, en effet, en 1930, a cru pouvoir dissocier au point de vue fonctionnel le cortex thymique et la zone médullaire. Cet auteur voit dans la zone corticale thymique une fonction frénatrice de la maturité sexuelle, au contraire de la zone médullaire qui aurait une action excitatrice. L'hypertrophie thymique de la castration serait due alors à une augmentation de la couche corticale compensant la diminution de la médullaire. Chiodi, plus récemment (1938), a soutenu qu'il s'agissait réellement d'une hypertrophie de l'organe, portant à la fois sur la médullaire et la corticale, s'associant du reste à une hypertrophie parallèle quoique plus faible des ganglions lymphatiques. Déjà en 1911 Paton et Goodal étaient d'avis qu'il s'agissait d'une prolifération du tissu lymphoïde et d'un retard dans l'infiltration graisseuse.

Il est à remarquer enfin que le retard d'involution et l'hypertrophie du thymus ne peuvent être obtenues que si la castration se produit avant la puberté. Si l'involution post-pubérale est installée, la castration n'obtient pas la reviviscence du thymus.

EFFETS SUR LE THYMUS DES GREFFES OU DES HORMONES GENITALES

Les effets des greffes génitales ou des hormones sont identiques. De même le sexe importe peu et qu'on s'adresse à des hormones mâles ou femelles, il n'y a pas de différence dans les résultats : toutes accélèrent considérablement l'involution du thymus. Cet effet est d'ailleurs logique si l'on attribue à la crise pubérale l'involution physiologique du thymus.

Parmi les hormones mâles, l'androstérone a permis à Korenchewsky d'obtenir une rapide involution thymique. Plus récemment, l'administration à des rats normaux de 1 mmgr. 5 de propionate de testostérone chaque jour pendant 11 jours a permis d'obtenir une intense atrophie du thymus avec disparition des thymocytes et envahissement de l'organe par la graisse et le tissu conjonctif (Chiodi).

Parmi les hormones femelles, la folliculine à la dose quotidienne de 50 à 100 unités sous-cutanées entraîne chez le jeune rat mâle ou femelle, normal ou castré, une régression du thymus qui s'établit au bout de 20 à 30 jours (Carrière et ses collaborateurs, 1937). De même, la di-hydroxy-folliculine cristallisée à la dose journalière de 3,1 unités Allen injectée quotidiennement pendant 19 jours à des rats femelles castrées évite le retard d'involution thymique et à des doses plus fortes peut diminuer le poids de la glande de 25 % environ (Lanson, Heller et Severinghaus). Des résultats analogues ont été obtenus par Korenchewsky et Dennison chez le rat mâle castré. Enfin, Chiodi, en 1938, a utilisé l'œstrone en solution huileuse à la dose de 25 unités ou le benzoate d'œstradiol à la dose de 10 unités. Il a constaté des résultats analogues chez les animaux normaux ou castrés, l'involution serait plus marquée avec l'œstrone et chez la femelle.

THYMUS ET GESTATION

L'involution du thymus au cours de la gestation est un fait constant dans toutes les espèces animales. Henderson l'a constaté en 1904 chez la vache et Schäffer en 1908 chez la taupe. Utterström, Fulci, Bompiani l'ont également retrouvée chez la lapine, Abramson chez le rat albinos.

Hammar, par une minutieuse étude anatomique de thymus de femmes enceintes mortes subitement par accident, a également constaté une diminution du volume du thymus.

Dans l'ensemble, le poids relatif du thymus de la femelle en gestation est habituellement la moitié ou le tiers du poids du thymus de l'animal témoin (Jolly et Lieure).

Cette involution est passagère : une alimentation convenable obtient la restitution du volume normal du thymus en trois semaines chez le cobaye comme chez la taupe ou le lapin. Le rôle de la période de lactation est discuté. Certains soutiennent que la régénération n'en dépend pas, d'autres que l'involution persiste tant que dure la période d'allaitement.

Une méthode élégante pour mettre en évidence l'influence de la gestation sur le thymus a été indiquée par de Winniwarter. Cet auteur, en effet, a étudié le comportement des inclusions thymiques du corps thyroïde du chat et des thymus accessoires nombreux chez cet animal. Alors que la gestation augmente le volume de la thyroïde, elle entraîne, par contre, la disparition des îlots thymiques intra-thyroïdiens et la pycnose des thymocytes des thymus aberrants. Les îlots thymiques se régénèrent aux dépens des éléments épithéliaux par métaplasie après la mise bas.

L'involution thymique de la gestation est également obtenue par l'injection d'hormones placentaires. Si on utilise, en effet, chez un cobaye normal l'urine de femme enceinte à la dose de 1 cc. *pro die* ou le prolân à la dose de 1.000 unités-rats, on obtient une régression rapide du thymus aussi bien chez le mâle que chez la femelle. La corticale diminue de même que le parenchyme médullaire. Les corps de Hassall semblent augmenter, peut-être simple impression en rapport avec la diminution du volume total de la glande (F. Klein). Des résultats analogues ont été retrouvés par Ronsisvalle chez le lapin impubère traité dans les mêmes conditions. Evans et Simpson ont utilisé le prolân tiré du placenta de jument gravide et l'ont injecté à des rats albinos pendant un temps assez long. Ils ont observé une atrophie thymique telle que le thymus apparaît à la fin de l'expérience analogue au thymus adulte involué. Cette action s'observe aussi bien chez l'animal pubère qu'impubère, mâle ou femelle. Cependant on ne l'obtient pas chez les animaux castrés. L'action des hormones placentaires n'est donc pas directe mais se produit

par l'intermédiaire de la glande interstitielle dont le fonctionnement est excité par le prolan. L'intensité de l'atrophie ne dépend pas chez le mâle du stade de la spermatogenèse mais de l'ensemble de l'hyperplasie interstitielle.

Enfin des recherches poursuivies par Carrière et ses collaborateurs sur l'action de l'hormone du corps jaune sur le thymus ne leur ont pas donné de résultats appréciables.

Des expériences que nous venons de rapporter, on peut conclure que le fonctionnement des glandes génitales a une influence certaine sur l'état du thymus. La suppression des gonades retarde l'involution de la glande. L'hyperfonctionnement, au contraire, obtenu soit directement par injections d'hormones sexuelles, soit indirectement au cours de la grossesse ou par les hormones placentaires entraîne une involution temporaire mais très marquée du thymus.

Un tel chapitre devrait comprendre normalement la contrepartie physiologique, c'est-à-dire l'action que la thymectomie ou l'hyperthymisation peut avoir sur les glandes génitales. Cette action a été décrite plus haut. Nous n'y reviendrons pas. Nous rappellerons seulement qu'elle comporte beaucoup plus d'inconnues et beaucoup moins de certitude que l'action des gonades sur le thymus.

V. - THYMUS ET HYPOPHYSE

Des données précises sur les rapports des deux organes manquent encore. Cependant il est vraisemblable qu'ils existent. Et si l'on doit inclure le thymus dans l'ensemble des glandes endocrines, il est peu probable qu'il échappe à la régulation hypophysaire.

La thymectomie n'a pas d'action constante sur l'hypophyse. Matti et Soli l'auraient trouvée plus volumineuse ou plus lourde. Cependant l'absence de modification semble être plus habituelle si l'on en croit Lucien et Parisot, Park et Mac Clure. Poussep n'a trouvé que des modifications insignifiantes

et Perrier une légère augmentation du nombre des cellules éosinophiles.

L'hypophysectomie entraînerait une persistance du thymus suivant Aschner ou Cushing (1912) et Bell (1919). Cependant d'autres auteurs ont trouvé une involution précoce, ainsi Legnani (1912) ou Houssay et ses collaborateurs. Ces derniers ont constaté chez 12 chiens sur 16 hypophysoprives une atrophie thymique importante avec dégénérescence graisseuse, lobules plus petits et corps de Hassall moins nombreux. Il est à remarquer que cette atrophie ne peut être attribuable à la cachexie et que l'insuffisance thyroïdienne et génitale qui accompagne l'hypophysectomie serait plutôt en faveur d'une persistance anormale du thymus. Les auteurs rattachent le non développement de la glande à la suppression de l'hormone de croissance.

Les extraits préhypophysaires ou les greffes de lobe antérieur n'ont pas non plus donné des résultats concordants. Benedict, Putmann et Teel ont trouvé, chez le chien rendu acromégale par injection quotidienne intra-péritonéale d'extrait préhypophysaire, pendant 3 mois, une hypertrophie thymique allant jusqu'à 220 %. De même Kemp, chez la souris. Plus récemment, Morel et Gineste ont obtenu les mêmes résultats par des injections prolongées d'antelobine. Cependant l'hypertrophie thymique ne serait plus obtenue lorsqu'est survenue l'involution physiologique post-pubérale.

D'autres auteurs, au contraire, ont observé une atrophie du thymus. Ainsi Collin et Drouet, Watrin et Florentin, ces derniers par implantation de lobe antérieur d'hypophyse chez la femelle impubère. Ces résultats doivent être rapprochés de ceux de Schockaert sur le jeune canard. Si, en effet, on compare le poids relatif du thymus chez l'animal normal et chez l'animal traité par l'extrait préhypophysaire, on obtient respectivement les chiffres de 2,8 pour mille et de 1,3 pour mille. Cette atrophie thymique est interprétée par tous les auteurs comme relevant de l'action de la thyroïde, excitée par l'hormone thyrotrope antéhypophysaire. Il semble d'ail-

leurs que des expériences conduites avec un extrait antéhypophysaire total ne puissent donner des résultats concluants, car l'on modifie de ce fait le fonctionnement d'un grand nombre de glandes dont les actions sur le thymus sont souvent contradictoires. On peut également penser que certains principes antéhypophysaires, tel le gonadotrope, peuvent faire passer le thymus par un stade d'hypertrophie passagère et si leur action se prolonge, accélérer ensuite l'involution de la glande. C'est vraisemblablement ce processus qui permet d'obtenir l'involution du thymus des lapins castrés, par injection d'extraits hypophysaires antérieurs (Binotto).

Quant aux extraits post-hypophysaires, ils ont été peu expérimentés. Il y a quelques années, certains auteurs auraient constaté que l'extrait thymique accroît l'action de l'extrait post-hypophysaire sur le muscle utérin, favorisant l'amplitude des contractions et en augmentant le rythme.

Au cours des syndromes cliniques où l'hypophyse est en jeu le thymus subit des modifications diverses.

Au cours de la cachexie de Simmonds, le thymus est constamment atrophié, ce qui ne surprend pas si l'on se rappelle sa sensibilité extrême aux troubles de la nutrition.

Au cours de certains nanismes, la glande a également été trouvée de volume réduit.

Au cours de l'acromégalie, le thymus est très souvent hypertrophié ou persistant. Déjà, autrefois, cette constatation fut faite par Fritsche et Klebs et par P. Marie. Dans une statistique de Lowenthal portant sur 56 cas, le fait est noté comme très fréquent. La récente monographie d'Atkinson porte sur 1.319 cas. Le thymus a été examiné dans 98. Sur ce total on note 6 % d'involution thymique, 39 % d'absence du thymus et 55 % de persistance de la glande. Il est difficile de décider s'il s'agit d'une action directe de l'hypophyse ou du résultat de l'atrophie génitale concomitante. La même remarque peut être faite au sujet de la persistance ou de l'hypertrophie du thymus au cours des syndromes adiposogénitaux des cranio-pharyngiomes hypophysaires.

Au cours du syndrome de Cushing, la glande serait atrophiée 4 fois sur 5. Cependant on sait que le syndrome clinique décrit par Cushing n'est pas toujours en rapport avec une altération hypophysaire. Le cortex surrénal est parfois en cause et il est curieux de signaler la possibilité de tumeur du thymus découverte à l'autopsie. Nous en avons retrouvé trois observations d'origine anglaise et américaine et sans doute y en a-t-il d'autres. Les deux premières publiées par Leyton et Turnbull concernent l'une un garçon de 11 ans, l'autre un homme de 31 ans présentant tous deux une obésité tronculaire, des vergetures abdominales, de l'hypertension artérielle, de la polyurie avec glycosurie et hyperglycémie. A l'autopsie, on ne trouva ni chez l'un ni chez l'autre de lésions hypophysaires, mais une hyperplasie de la thyroïde et du cortex surrénal et une tumeur maligne du thymus ayant essaimé dans le médiastin et le foie. La troisième observation est de Kepler et concerne une femme de 45 ans, ancienne basedowienne, chez qui se développa une adiposité de la face, du cou et du tronc en même temps que de l'hirsutisme, des vergetures abdominales, une hypertension à 17-8, de la polyurie avec glycosurie et hyperglycémie (2 gr. 8), M. B. à + 20 %. L'autopsie montra l'absence de lésions hypophysaires, une hyperplasie thyroïdienne et cortico-surrénale et ici encore une tumeur thymique de 5 cm. de long.

On voit que, si l'hypophyse reste indifférente aux modifications du thymus ou à ses extraits, il n'en est pas de même pour ce dernier, qui réagit aux extraits hypophysaires et se modifie rapidement dans les syndromes cliniques où l'hypophyse est en cause. Ces réactions thymiques sont sans doute moins en rapport avec les fonctions hypophysaires elles-mêmes qu'avec le trouble que leur perturbation apporte à l'équilibre endocrinien et un relais (thyroïde, gonades, surrénales) est vraisemblablement nécessaire dans la plupart des cas.

VI. - SYNERGIES THYMIQUES DOUTEUSES OU MAL CONNUES

THYMUS ET EPIPHYSE

L'épiphyse a une action importante bien qu'encore mal connue sur les fonctions génitales. On sait que la pinéalectomie entraîne une hyperplasie testiculaire. Au contraire, l'administration d'extrait épiphysaire amène un retard du développement génital. La castration entraîne des modifications de l'épiphyse qui sont, soit d'ordre atrophique, soit d'ordre hyperplasique. Il n'est pas surprenant que la glande pinéale et le thymus puissent avoir quelques rapports fonctionnels. Parhon et Werner ont montré que l'extrait épiphysaire entraîne une hypertrophie thymique, ce qui est d'accord avec le retard génital. La thymectomie est suivie chez le chat, le chien, le porc d'une atrophie rapide de l'épiphyse. Par contre certaines tumeurs pinéales ont pu s'accompagner chez l'homme de persistance ou de reviviscence du thymus. Mais ce sont là des faits disparates et qui ne permettent pas encore de conclusions précises.

THYMUS ET PANCREAS

Certains auteurs ont étudié l'action de l'insuline sur le thymus et ont vu après une phase passagère d'hypertrophie l'atrophie thymique apparaître (Collin, Drouet, Florentin). Il est peu probable que l'insuline agisse directement sur le thymus. Cannon, Houssay et leurs collaborateurs ont en effet montré que l'hypoglycémie insulinique entraîne une décharge d'adrénaline. Or, nous avons vu plus haut l'extrême sensibilité du thymus à ce produit.

La suppression du thymus par thymectomie ou radiothérapie thymique entraîne une hypertrophie du pancréas. Klose et Vogt parlent d'une hypertrophie totale. Matti et Piana, Benvivoglio et Fumi ont noté après radiothérapie thymique chez le chien une hypertrophie localisée aux îlots de Langerhans.

Si l'on se rappelle le rôle hypoglycémiant de l'extrait thymique déjà signalé plus haut, on peut conclure qu'il s'agit là d'une hypertrophie compensatrice.

Manini a établi que l'extrait thymique diminue l'hyperglycémie alimentaire et renforce l'action de l'insuline. On sait que les sujets thymolymphatiques sont habituellement hypoglycémiques et d'une extrême sensibilité à l'insuline.

THYMUS ET RATE

Les divergences des expérimentateurs sont si marquées que nous nous bornerons à confronter leurs opinions sans essayer de conclure.

Après thymectomie, la rate a été trouvée hypertrophiée par Abelous, Klose et Vogt, Matti, etc... Ces auteurs parlent de synergie et de possibilité de suppléance fonctionnelle.

L'extrait thymique entraîne une spléno-contraction avec augmentation des monocytes pour De Candia et Floriani.

La splénectomie n'a pas d'action sur le thymus pour Matzuko, Matt, Marine. Giunta, au contraire, voit une involution; Fischera, une hypertrophie; Maciotta, l'une et l'autre.

Enfin, on peut trouver une hyperplasie simultanée des deux organes dans certains cas de maladie de Basedow ou l'atrophie simultanée après hypophysectomie. (Ascoli et Legnani.)

CHAPITRE V

NATURE DU THYMUS

Au terme de ce travail, où l'on a pu voir s'accumuler sur les fonctions du thymus incertitudes et contradictions, il convient cependant d'essayer un exposé synthétique d'où pourrait peut-être émerger quelques notions établies sur son rôle physio-pathologique.

Nous envisagerons ce problème sous trois angles différents : le thymus est-il un organe lymphoïde ? est-il un organe de réserve ? est-il une glande endocrine ?

a) LE THYMUS, ORGANE LYMPHOÏDE

C'est le problème de l'origine lymphocytaire du thymocyte. Nous avons rappelé plus haut les controverses que cette question soulève chez les histologistes. Nous n'y reviendrons pas. Le thymocyte naît-il sur place par mitose clonotique des éléments épithéliaux ? ou au contraire n'est-il qu'un lymphocyte immigré et modifié dans sa morphologie par le contact avec les éléments de la trame ? La question n'est pas résolue. Il est certain qu'histologiquement le thymus comporte des éléments, les corps de Hassall qui lui semblent assez particuliers. Ils n'ont été retrouvés que dans des cas tout à fait exceptionnels dans d'autres organes. Il est certain aussi qu'il présente une armature épithéliale. Ce réticulum manque au

niveau des ganglions. Enfin, les centres germinatifs si spéciaux à l'histologie ganglionnaire ne se voient pas dans les thymus normaux, s'ils peuvent parfois apparaître dans la zone médullaire des thymus hyperplasiés et encore assez rarement.

Par contre, les lymphocytes du milieu sanguin ont pour le thymus un tropisme particulier et se hâtent d'immigrer dans le fragment greffé dès qu'il est réduit à sa structure épithéliale fondamentale.

Expérimentalement cependant le thymus ne suit pas le sort des ganglions lymphatiques. Il est involué par la saignée, les intoxications, les infections. Il est difficile de préciser ses rapports avec la rate et toutes les études poursuivies dans ce sens ne donnent aucun résultat positif.

Le rôle leucopoïétique du thymus soutenu autrefois par Beard, et Ghika qui le surnommait « moelle osseuse cervicale » n'est plus admis aujourd'hui même par les partisans de la théorie des migrations lymphocytaires.

En clinique, l'association du thymus et de l'appareil lymphatique que réalise le syndrome de Paltauf a contribué à faire admettre l'identité fonctionnelle des deux organes. Nous avons vu cependant que le syndrome de Paltauf est beaucoup plus lymphatique que thymique. Comme l'a fait remarquer Lereboullet, il est exceptionnel de découvrir chez des enfants présentant des manifestations lymphatiques importantes des signes imputables à une hypertrophie thymique. Et on ne peut déduire une analogie fonctionnelle du fait que thymus et ganglions qui s'accroissent simultanément pendant l'enfance, ont une involution commune post-pubérale. Ultérieurement, en effet, leur reviviscence pathologique ne concorde pas. Les hypertrophies thymiques de l'adulte ne s'accompagnent pas de manifestations ganglionnaires. L'hypertrophie thymique de la leucémie lymphoïde est une infiltration banale de l'organe et non une hyperplasie fonctionnelle. Par ailleurs, on connaît la rareté de l'atteinte tuberculeuse du thymus, la fréquence au contraire de cette même atteinte pour les ganglions.

Au point de vue chimique enfin, si l'on en croit les résultats de Bang, le tissu thymique contient une quantité d'albumine voisine de celle du ganglion, mais une quantité de nucléine nettement supérieure, plus du double.

Que conclure ? Sinon qu'il est abusif ou au moins prématuré de parler d'une étroite synergie fonctionnelle du thymus et du système lymphatique. Il est plus sage de classer le thymus comme un organe d'un type à part lympho-épithélial (Jolly) qui l'apparente à la bourse de Fabricius des oiseaux. Cette conception rend mieux compte à la fois des analogies histologiques et des différences physiologiques et expérimentales que fait apparaître l'étude comparative du thymus et des ganglions lymphatiques.

b) LE THYMUS, ORGANE DE RESERVE

La richesse du tissu thymique en nucléo-albumines est très grande. Nous venons de voir qu'elle dépasse considérablement celle du ganglion. Dans le thymus sec Lilienfeld a pu doser : 1,76 % d'albumine, 68,78 % de leuco-nucléines, 8,67 % d'histone, 7,57 % de lécithine, 4,02 % de graisse, 4,40 % de cholestérol et 8,80 % de glycogène. Le thymus constitue donc un réservoir important de nucléine et ce fait justifie le nom d'acide thymonucléique qu'on a donné à l'un des deux principaux composés nucléiniques des noyaux cellulaires, l'autre étant l'acide zymonucléique. Cet acide thymonucléique comprend quatre chaînons ou nucléotides dont chacun est composé d'acide orthophosphorique, d'un pentose et de quatre bases. Le pentose est le d-ribodeseose; les bases sont deux bases puriques : l'adénine et la guanine et deux bases pyrimidiques la cytosine et la thymine ou méthyl-uracile ($C^4 N^2 O^2 H^3 CH^3$). C'est le d-ribodeseose qui donne à l'acide thymonucléique la propriété de recolorer la solution de fuschine décolorée par l'acide sulfurique (Réaction de Feulgen). L'acide thymonucléique est abondant dans la substance chromosomiale et les chromosomes seraient capables d'en effectuer

la synthèse. Chacun, pour Koltzoff, constituerait une série de polypeptides unis entre eux et à l'acide thymo-nucléique.

Ainsi le thymus devrait jouer un rôle important dans le métabolisme nucléaire, et la conception de Dustin, qui fait de cette glande un organe de réserve « branché en dérivation sur le cycle nucléinien » est séduisante et cadre avec de nombreux faits expérimentaux ou cliniques. Nous avons vu en effet le thymus réagir chaque fois qu'un trouble du métabolisme nutritif atteignait les fonctions organiques. Nous l'avons vu s'hypertrophier à chaque poussée de croissance chez l'enfant. Nous avons vu son volume augmenter particulièrement à la période prépubertaire où la maturation des cellules germinales entraîne une importante consommation de nucléine. Les extraits thymiques américains qui, au dire de ceux qui les ont employés, sont si actifs contiennent une importante proportion de nucléine et nous avons dit que Rowntree avait pu obtenir des effets analogues à ceux de l'extrait thymique par des composés organiques soufrés.

Où et comment se ferait cette libération de nucléines ? Par pycnose des thymocytes du cortex, in situ, répond Dustin. « La seule manifestation fonctionnelle constante et indiscutable que l'on puisse observer au niveau de l'appareil thymique est la variation de la teneur en basichromatine accumulée sous forme de petits noyaux thymiques. » Le thymus contient en effet des ferments nucléolytiques divers, en particulier la nucléo-phosphatase capable de dédoubler l'acide thymo-nucléique.

C'est au thymus que l'organisme fait appel car il ne peut utiliser les viscères riches en noyaux, tels que le foie ou le pancréas qui sont d'ailleurs plus pauvres que lui en nucléine et dont les cellules sont les éléments fonctionnels indispensables.

L'hypothèse qui fait du thymus l'organe de réserve des nucléines, si intéressante qu'elle paraisse, le charge cependant semble-t-il, d'une fonction trop lourde et qui dépasse ses possibilités réelles. Récemment, P. et Ch. Grégoire ont étudié les

modifications du phosphore nucléique du thymus avant et après destruction des thymocytes par les rayons X. Ces auteurs ont constaté que l'élimination du phosphore nucléique, entre la 10^e et la 15^e heure après l'irradiation, se faisait au rythme de 1 milligramme par heure et par gramme de poudre délipéïdée et l'on peut calculer que la teneur totale du thymus en nucléine, bien que apparemment élevée, est seulement double de celle du sang, lui-même pauvre en nucléine. Par comparaison, le foie contient 25 fois plus de glycogène que la teneur totale du sang en glucose. Une fonte brusque et complète du thymus peut entraîner une modification de la teneur en phosphore du sang, appréciable bien que faible. Une fonte progressive, une pycnose étendue sur plusieurs jours ou semaines, comme le fait se produit physiologiquement, n'entraîne que des modifications infimes.

Au fond, plus que la réalité de l'intervention du thymus dans le métabolisme nucléinien, c'est le terme d'organe de réserve qui est en cause. Il place indûment le thymus à côté des autres grandes réserves de l'organisme, réserve de graisse du tissu cellulo-adipeux, réserve de sucre du foie et des muscles. Une telle analogie est disproportionnée, qu'on l'applique au thymus seul ou, comme le fait Jolly, au thymus et au système lymphoïde, unissant ainsi en une synergie fonctionnelle, à vrai dire douteuse, les deux appareils. Nous concluons donc en considérant le thymus comme intervenant vraisemblablement dans le métabolisme des nucléo-albumines. La réserve qu'il constitue pour l'organisme est certes assez pauvre, elle est passagère, elle n'est pas indispensable. Mais son utilité est réelle et l'on peut voir dans certaines modifications de l'état général le reflet de sa plus ou moins grande abondance.

c) LE THYMUS, GLANDE ENDOCRINE

Gley a formulé les conditions essentielles que doit présenter un organe pour qu'on puisse le ranger dans le cadre endocrinien.

— Les cellules doivent offrir les caractères d'éléments glandulaires orientés par rapport aux vaisseaux efférents de l'organe.

— Il faut que dans ces cellules et dans le sang veineux ou la lymphe on puisse caractériser chimiquement une substance spécifique.

— Le sang veineux de l'organe, et temporairement le sang artériel doit posséder les propriétés chimiques ou physiologiques spéciales à cette substance.

— « Il faut que le déficit constaté à la suite de l'extirpation de l'organe réalise un syndrome parfaitement caractérisé et que l'administration régulière d'extrait de cet organe et de ce seul extrait, ou la greffe ou la transplantation atténuée ou fasse disparaître ce syndrome. » (Gley).

Le thymus répond-il à ces conditions ? Assurément non. Sa structure histologique ne montre aucunement l'intrication nécessaire des capillaires et des cellules différenciées en vue d'une sécrétion intra-vasculaire.

On n'a jamais pu mettre en évidence ni dans l'organe lui-même, ni dans le sang efférent aucune substance possédant une composition chimique définie et des propriétés physiologiques constantes.

Les troubles enregistrés par la thymectomie sont loin d'être univoques. Ni les extraits, ni les greffes ne les améliorent de façon constante. D'autres substances peuvent leur être substituées : le glutathion, la cystéine, l'acide ascorbique. Cependant il est certain que le thymus ne reste pas indifférent aux troubles endocriniens et ses relations fonctionnelles l'ont fait classer par certains dans le cadre des endocrines, bien qu'il ne réponde pas aux conditions de Gley, jugées d'ailleurs comme trop sévères par ces auteurs. Restait à décrire la cellule sécrétrice et les uns l'ont vue dans le thymocyte lui-même, d'autres dans le corps de Hassall. Ce dernier constitue-t-il une simple formation de dégénérescence cellulaire ou a-t-il une fonction sécrétrice spécifique ? Question qui, jusqu'ici, reste sans réponse certaine. Sans entrer dans une telle

discussion, nous voudrions remarquer que l'étude des relations du thymus avec le système endocrinien montre l'influence de ce dernier sur le thymus, mais très peu l'influence inverse. Le thymus est exceptionnellement l'agent actif, il est presque toujours l'organe qui subit. Et s'il semble être soumis dans certains cas à la régulation hypophysaire, c'est grâce au relais des autres glandes endocrines. Certes les réactions thymiques sont des plus nettes ; elles ont presque toujours un aspect constant, hypertrophique ou atrophique, suivant le trouble hormonal envisagé. Mais ces arguments sont-ils suffisants pour placer le thymus sur le même plan que les autres glandes endocrines ? L'avenir peut-être le dira, s'il nous apporte là comme ailleurs une hormone spécifique.

Ainsi s'établit actuellement la nature du thymus : organe d'apparence lymphoïde, mais différent des ganglions par sa structure et son comportement ; organe riche en nucléines, constituant pour l'organisme une réserve, accessoire et passagère sans doute, mais utile ; organe enfin réagissant constamment et rapidement aux troubles généraux qu'entraînent les désordres nutritifs et les perturbations endocriniennes.



CONCLUSIONS

1° Le thymus, dérivé de la troisième fente brachiale, est un organe mixte comprenant une trame épithéliale, des éléments cellulaires ou thymocytes ayant la morphologie du lymphocyte, et des formations spéciales : les corps de Hassall.

2° La thymectomie totale entraîne un retard pondéral et statural modéré et passager. Elle ne modifie pas le squelette ni l'activité ou le comportement général du rat albinos. Elle n'a pas d'action sur la maturité sexuelle et l'évolution génitale. Les résultats sont identiques qu'on s'adresse à une seule génération d'animaux ou à des générations successives de rats thymectomisés.

3° De même l'hyperthymisation ne nous a permis d'obtenir, avec les extraits que nous avons employés ni modifications pondérales ou staturales, ni accélération du développement général ou de l'évolution génitale, qu'on s'adresse à une seule génération d'animaux ou à des générations successives. L'adjonction aux extraits employés d'une certaine quantité de glutathion n'en a pas modifié les effets.

4° Thymectomie et extrait thymique ont donné des résultats variables sur le métabolisme du calcium. En général cependant les extraits thymiques sont hypocalcémiants. La thymectomie entraîne une diminution du glutathion hépatique.

5° Parmi les méthodes d'exploration clinique du thymus la planigraphie nous semble pouvoir donner des résultats intéressants, à condition d'opérer dans des conditions données.

6° L'hypertrophie thymique du nourrisson existe mais est exceptionnelle et ne constitue pas, à coup sûr, la cause la plus fréquente du syndrome stridor-dyspnée-cyanose qui lui était autrefois attribué.

7° Le thymus est fréquemment atrophié chez le nourrisson. Il l'est surtout dans les affections à évolution longue qui entraînent une dénutrition prolongée.

8° Si le syndrome thymo-lymphatique de Paltauf constitue une réalité clinique, il est peu probable que le thymus y joue un rôle important. De même, il est difficile de rattacher les cas de morts subites chez l'enfant à l'existence d'un thymus hypertrophié.

9° La méthode planigraphique appliquée à des enfants, garçons et filles d'âges progressifs, nous a montré que le volume du thymus croît jusqu'à la puberté par poussées successives parallèles aux poussées de croissance et particulièrement intenses au moment de la puberté où est réalisée une véritable mégalo-thymie. La concordance de la mégalo-thymie avec la puberté explique qu'elle soit plus précoce chez la fille que chez le garçon.

10° La même méthode nous a permis de mettre en évidence au cours des hypotrophies simples de l'enfance un thymus de volume plus réduit que normalement.

11° La mégalo-thymie reste solidaire de la puberté même en cas de puberté précoce où elle suit l'accélération du développement, ou en cas de retard pubertaire où son apparition se fait attendre.

12° Au cours des obésités pubertaires le thymus semble être plus volumineux que normalement, mais il faut tenir compte dans son appréciation de la suralimentation et des autres troubles endocriniens. Le volume du thymus est plus en rapport avec le retard génital qu'avec l'obésité.

13° Au cours des leucémies, le thymus peut être le siège d'un processus tumoral. Son hypertrophie est plus souvent le fait d'une infiltration lymphoïde semblable à celle des autres organes.

14° Au cours de la myasthénie, le thymus est très souvent hypertrophié ou tumoral. Bien que les relations des deux phénomènes ne soient pas encore complètement élucidées, la radiothérapie thymique a pu donner dans certains cas de myasthénie avec lésions thymiques des résultats intéressants.

15° L'action du thymus sur la thyroïde est encore mal précisée. Cependant, il semble que l'extrait thymique soit antagoniste de l'extrait thyroïdien. Par contre, nous avons vu la thyroïdectomie entraîner constamment une diminution importante du volume thymique. Au cours de la maladie de Basedow l'hypertrophie thymique est habituelle, mais il est difficile de tirer de cette constatation des déductions pathologiques ou thérapeutiques. Au cours du myxœdème l'état du thymus est variable.

16° L'action de l'extrait thymique s'oppose aux effets des extraits parathyroïdiens vis-à-vis du métabolisme du calcium. Ce fait pourrait expliquer l'existence d'une hypertrophie thymique au cours de la tétanie. Mais l'état du thymus est encore incertain dans les autres syndromes où la parathyroïde est en cause.

17° La surrénalectomie entraîne une hypertrophie du thymus, ce qui rend compte de sa reviviscence au cours de la ma-

ladié d'Addison. Par contre l'atrophie thymique est obtenue aussi bien par l'adrénaline que par les extraits cortico-surrénaux.

18° La castration empêche l'involution thymique. Les hormones génitales ou les greffes entraînent au contraire une intense atrophie de la glande. De même, le thymus subit une involution passagère au cours de la gestation.

19° Les relations du thymus et de l'hypophyse sont mal connues. Les modifications morphologiques du thymus observées au cours des syndromes hypophysaires semblent plutôt en rapport avec les troubles endocriniens qui découlent de l'atteinte hypophysaire qu'avec une action directe de cette dernière sur le thymus.

VU : *Le Doyen,*
A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de Thèse,*
LÉPER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
: *Le Doyen de la Faculté des Sciences,*
 chargé des fonctions
 de Recteur de l'Académie de Paris,
MAURAIN.

BIBLIOGRAPHIE

Etant donné l'étendue de notre sujet, nous indiquerons seulement d'une part quelques ouvrages généraux, d'autre part les travaux que nous avons consultés et qui sont cités dans le texte.

I. - OUVRAGES GENERAUX

- LUCIEN, PARISOT et RICHARD. — Traité d'Endocrinologie. Les Parathyroïdes et le Thymus. (Doin et C^{ie}, édit., Paris, 1927.)
- HAMMAR (J.-A.). — Die Menschenthymus. (Leipzig, 1929.)
- Die Normal-Physiol. Thymusforschung im letzten Viertelfahrhundert. (Johann Ambrosius Barth., Leipzig, 1936.)
- ODINET (J.). — Recherches anatomiques et physiologiques sur le thymus. Leurs applications cliniques et thérapeutiques. (*Thèse Paris*, 1934, Librairie Arnette.)
- PENDE (N.). — Endocrinologia. (4^e édition, 2 volumes, Vallardi, édit., Milan, 1934.)
- PARHON (C.-I.) et GOLDSTEIN (M.). — Traité d'Endocrinologie. (Goldner, édit., Jassy, 1935.)
- RIVOIRE (R.). — Les acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie. (Masson, édit., Paris, 1935.)
- WORMS (G.) et KLOTZ (H.-P.). — Le Thymus. (Masson, édit., Paris, 1936.)
- SAINTON (P.), SIMONNET (H.) et BROUHA (L.). — Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale. (Masson, édit., Paris, 1937.)
- CHIODI (H.). — El timo en relacion con el crecimiento y la function sexual. (Buenos-Aires, 1938, El Aterno, édit.)
- CROTTI (A.). — Diseases of the Thyroid, parathyroid and thymus. (Lea and Febiger, édit., Philadelphie, 1938.)
- MARANON (G.). — Estudios de Endocrinologia. (Buenos-Aires, 1938.)
- ZONDEK (H.). — Les affections des glandes endocrines et leur traitement. (4^e édit., Maloine, 1938.)
- ROGER (G.-H.) et BINET (L.). — Traité de Physiologie normale et pathologique, tome IV, Les sécrétions internes. (2^e édition, Masson édit., 1939.)
- VASSEUR (M.). — Le Thymus, ses fonctions et ses tumeurs. (*Thèse vétérinaire, Paris*, 1939, n° 22.)

II. - INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ABDERHALDEN (E.). — Ueber das Wesendie Wirkung der Verfütterung von Thymusgewebe auf Wachstum und entwicklung von Froschlärven. (*Arch. Ges. Physiol.*, t. CCXI, pp. 324-32, 7 janv. 1926.)
- ADLER (H.). — Physiologie et Pathologie du thymus : Etude clinique et expérimentale. (*Deutsch. Zeit. Chirg.*, t. 250, p. 614, 1^{er} août 1938.)
- Thymusfunktion und Nebennieren. (*Deutsch. Zeitsch. f. Chir.*, t. 252, n° 46, p. 241, 9 août 1939.)
- ALDRICH (C.-A.). — Symptoms of vagotonia and thymic hyperplasia. (*J. A. M. A.*, vol. 94, p. 1119, 12 avril 1930.)
- ALLEN. — The result of earliest removal of the thymus gland in rana pipiens tadpoles. (*J. of Exp. Zool.*, fév. 1920.)
- AMATO (A.). — Ricerche sulla fisiopatologia del timo. (*Sper.*, t. LXXXI, p. 6, 14 avril 1927.)
- ANDERSEN (D.). — Effect of thymectomy on fertility in male rat. (*Jour. of Physiology*, fév. 1932, p. 212.)
- Effect of thymectomy on age of puberty in male rat. (*Jour. of Physiology*, fév. 1932, p. 1207.)
- Effect of thymectomy and of season on age and weight at puberty in female rat. (*Jour. of Physiology*, janv. 1932, p. 49.)
- ARTHUS (A.), LOURAU (M.) et SACY (G. de). — Recherches expérimentales sur l'action de l'ingestion d'extrait thymo-testiculaire sur la croissance du rat à la période de la puberté. (*Annales de Thérapie Biologique*, 15 nov. 1934.)
- ARTHUS (A.) et DEJUST-DEFIOL (S.). — Essais sur l'opothérapie thymo-orchitique. Son application au traitement de la cryptorchidie. (*Journal de Médecine de Paris*, 1936, n° 45, p. 381.)
- ASHER (L.) et RUCHTI (E.). — Untersuchungen über die Function der Thymus und der Schilddrüse gefügt am Verhalten der respiratorischen Stoffwechsels bei normaler und erhöhter Aussentemperatur. (*Bioch. Zeitschr.*, 1920, t. I.)
- ATKINSON (F.-R.-B.). — Acromegaly. (J. Bale sons and Danielson publis., Londres, 1932.)
- AUB (J.-C.), FORMAN et BRIGHT (E.-M.). — The effect of the adrenalectomy upon the total metabolism of the cat. (*Am. J. Physiology*, 1922, t. 61, p. 326.)
- AULD (A.-G.). — Additional observation on the fonction of suprarenal gland. (*Brit. Med. Journal*, 1899, p. 1327.)
- BABES (A.). — Thymus et thyroïde. (*C. R. Soc. de Biol.*, CIII, p. 168, 1930.)

- BAIZE (P.). — La mort subite et imprévue du nourrisson. (*Concours Médical*, 2 mai 1937, p. 1.405.)
- BARTHEZ DE MARMORIÈRES. — Contribution clinique et expérimentale à l'étude des interractions thymo-testiculaires. L'opothérapie thymique dans l'ectopie testiculaire. (*Thèse Montpellier*, 1936.)
- BARTOLI (O.). — Timo e consolidamento des fractures. (*Ac. Med. fis. Fiorentina*, 5 juil. 1928.)
- BASTENIE (P.). — La genèse des corps de Hassall dans les thymus humains pathologiques. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CVI, p. 55, 1931.)
— Le thymus en pathologie humaine. (*Revue Fr. d'Endocrinologie*, 1934, p. 37.)
- BAUER. — Sur l'identité et l'individualité de l' « osteopsathyrosis imperfecta ». (*Zeit. f. Chir.*, 1920, t. 160, n° 5.)
- BAUER (J.). — Der einfluss der Nebennieren und Hypophyse auf die Blut druckregulation und Umstimmung der Geschlechtscharactere beim Menschen. (*Klin. Woch.*, t. 14, p. 361, 16 mars 1935.)
- BENEDICT (E.-B.), PUTNAM (T.-J.) et TEEL (H.-M.). — Early changes produced in dogs by injections of sterile active extract from anterior lobe of hypophysis. (*Am. Journ. Med. Sc.*, t. 179, p. 489, avril 1930.)
- BENJAMIN (J.-E.) et LANGE (S.). — Report of nineteen cases of hyperplasia of the thymus gland treated by X. Ray. (*Arch. of Pediatrics*, 1918, t. 35, p. 71.)
- BENTIVOGLIO (G.-C.) et FUMI (C.). — Effet de la radiothérapie thymique sur la structure du pancréas. (*Sperimentale*, Florence, t. 91, p. 219, juin 1937.)
- BILLETER (O.-A.). — Effect of spaying and theelin injections on body growth and organ weights of albino rat. (*Am. J. Anatomist.*, t. 60, p. 367, mars 1937.)
- BINGOTTO (A.). — Correlations hormonales entre le thymus et l'hypophyse antérieure. (*Endocrinologia e Patologica Costituzionale*, vol. 13, fasc. 3, pp. 237-252, juillet 1938.)
- BLACKFERN et LITTLE. — A clinical and radiographic study of the thymus in infants. (*Am. J. dis. of Children*, vol. XXII, 5 nov. 1921.)
- BLACKFORD (J.-M.) et FRELIGHT (W.-P.). — The thymus in adults with especialy reference to goiter. (*Collect. Papers Mayo Clin.*, t. 8, p. 507, 1916.)
- BLECHMANN (G.). — Radiodiagnostic d'hypertrophie du thymus, absence de signes cliniques. (*Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, t. 20, p. 143, séance du 25 avril 1922.)
- BOGGS. — Percussion signs of persistent or enlarged thymus. (*Arch. of Internat. Medecine*, n° 5, 1911.)
- BOINET (E.). — Recherches expérimentales sur les fonctions des surrénales. (*C. R. Biologie*, t. 51, pp. 671-673, 1899.)

- BOYD (E.). — Growth of thymus. (*Am. Jour. Dis. of Children*, juin 1927.)
- BRACHET (A.). — Traité d'Embryologie des Vertébrés. (2^e édit. 1935, Masson et C^{ie}, édit.)
- BRIAND (II.). — Le thymus. Article de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale. Pédiatrie*, tome II.
- BUHLER (F.). — *Ztschr. f. d. gest. exp. Med.*, t. 98, p. 151, 1936.
- BUYS (L.-R. de) et SAMUEL (E.-C.). — Further observations upon the shadow of the thymus and the heart. (*South. Med. Journ.*, 1924, t. 17, pp. 260-64.)
- CAMPBELL (E.-H.). — The relationship between status lymphaticus, the thymus and the suprarenal glands. (*Archiv. of oto-laryngology*, Chicago, t. 15, n^o 4, p. 517, avril 1932.)
- CAMUS et GOURNAY. — Disparition d'une atrophie génitale persistante après ingestion de grandes quantités de thymus cru. (*C. R. Ac. des Sciences*, 11 février 1924.)
- CANDIA (S. de) et FLORIANI (F.). — Action du thymus sur le sang et la rate. (*Policlinico*, t. 45, p. 1.553, 22 août 1938.)
- CANELLI (A.-F.). — Contribuo allo studio anatomico et patalogico del timo sulla prima eta. (*La Pediatria*, 15 août 1920.)
- CAPELLE. — Thymectomy bei Basedow. (*Beit. z. Klin. Chir.*, 1911, p. 72.)
- CARIDROIT (F.). — Effets de la thymectomie sur les rats alimentés au riz poli. (*C. R. Biologie*, t. XC, p. 1.330, 1924.)
- CARRÉ. — Retard de dentition et thymus. (*Thèse Paris*, 1934.)
- CARRIÈRE (G.), MOREL (J.) et GINESTE (P.-J.). — Influence de l'adrénaline et de l'extrait cortico-surrénal sur le thymus du lapin et du rat. (*C. R. Soc. de Biologie*, t. CXXVI, p. 46, 1937.)
- Modifications histo-pathologiques du thymus du rat albinos sous l'influence de la folliculine, de la progestine et de l'hormone gonadotrope ou antelobine. (*C. R. Soc. de Biologie*, t. CXXVI, n^o 24, pp. 44-46, 1937.)
- Influence de l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse sur la morphologie du thymus chez le rat thyroïdectomisé. (*C. R. de Biologie*, t. CXXVIII, p. 1.151, 1938.)
- La glande thyroïde. Histologie expérimentale. (J.-B. Baillière et Fils, édit., Paris 1939.)
- CARRIÈRE (G.), HURIEZ (Cl.) et HOCQ (W.). — La maladie de Lobstein. (Doin, édit., Paris, 1938.)
- CASSONE. — Sur la valeur d'une méthode spéciale de percussion pour la recherche de l'hyperplasie thymique. (*Riforma Medica*, 17 février 1934, p. 253.)
- CHESTER VAN ALLEN. — Thymectomy in the rabbit. (*J. of Exp. Medicine*, t. XLIII, pp. 119-25, janv. 1926.)

- CHIODI (H.). — Action de la castration prépubérale sur le thymus. (*C. R. Biol.*, t. CXXIX, p. 866, 1938.)
- Influences des hormones sexuelles sur le thymus. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CXXIX, p. 1.258, 1938.)
- Injections d'un extrait de thymus (Hanson) à des rats blancs de 5 générations. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CXXIX, p. 1.269, 1938.)
- Influence de la thymectomie sur la croissance et le développement des rats blancs. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CXXX, p. 298, 1939.)
- Action de la castration des adultes sur le poids du thymus. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CXXX, p. 455, 1939.)
- COCHEMÉ (R.). — Le mongolisme. Etude clinique, anatomique et thérapeutique. (*Thèse Paris*, 1939.)
- COHEN (L.-S.) et BRUCK (S.). — Examen radiologique du thorax de 500 nouveaux-nés pour d'autres affections que l'hypertrophie thymique. (*Radiology*, vol. XXIII, n° 2, p. 173, août 1934.)
- COMCA (J.). — Conséquences de la thymectomie totale chez le cobaye mâle. (*C. R. Biologie*, t. CXXVII, p. 903, 1938.)
- Action de l'extrait de thymus sur le cobaye thymoprive. (*C. R. Biologie*, t. CXXXIII, 1940, p. 27.)
- CORDIER (P.) et COULOUMA. — Les nerfs du thymus. (*Annales d'An. Pathol.*, 1933, t. X, p. 1.104.)
- COURRIER (R.). — Action de l'ingestion de thyroïde sur le thymus, sur le testicule et sur la thyroïde. (*Revue Fr. d'Endocrinologie*, 1928, p. 12.)
- CRÉMIEU (R.). — Etude des effets produits par les rayons X sur le thymus. (*Thèse de Lyon*, 1912.)
- CROWE (S.-J.) et WISLOCKI (G.-B.). — Experimental observations of the suprarenal glands with special reference to the fonctions of the internal portion. (*Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1914, t. 25, p. 287.)
- CRUVEILHER (J.). — Traité d'anatomie descriptive. (3^e édit., tome III, p. 547, Labé, édit., Paris, 1852.)
- DA RE. — Involuzione timica provocata da innesti ovariei. (*Endocrinologica e Patol. costit.*, IV, 42, 1929.)
- DEBRÉ (R.) et BUSSON (A.). — Hypertrophie cardiaque essentielle du nourrisson. (*Arch. de Méd. des Enf.*, 1932, p. 75.)
- DEBRÉ (R.), MARIE (J.) et BERNARD (J.). — Hypertrophie cardiaque congénitale. (*Arch. de Méd. des Enf.*, 1936, p. 99.)
- DI MARCO et MARCONI (F.). — Contributo allo studio delle funzioni del timo. (*Ar. Soc. Biolog.*, t. XXI, n° 4, p. 381, 1935.)
- DJORDJEVITCH (R.). — Des formes frustes de l'hypertrophie du thymus. (*Thèse Paris*, 1926.)
- DONALSON (S.-W.). — A study of the relation between birth-weight and size of the thymus shadow in 2000 new-born. (*Ohio state Medical Journal*, t. 34, p. 5, mai 1938.)

- DUHEM. — Images atypiques de l'hypertrophie du thymus. (*Soc. de Péd. de Paris*, séance du 15 mars 1932.)
- DUPÉRIÉ (R.). — Ilots parathyroïdiens intra-thymiques et glandule parathyroïdo-thymique chez le nourrisson. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCIV, p. 325, 1928.)
- DUSTIN (A.-P.). — Thymocytes et lymphocytes : démonstrations expérimentales de leur différence de potentialité. (*Rev. fr. d'Endocrinologie*, t. I, pp. 332-54, sept. 1923.)
- Etude expérimentale de la pycnose provoquée par variation brusque de la réaction du milieu intérieur. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 91, p. 1.439, 1924.)
- L'onde de pycnose déterminée par les injections acides et l'onde de mitoses consécutives. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 92, p. 217, 1925.)
- Thymus et hématopoïèse. (*Strasbourg Médical*, n° 11, p. 192, 1927.)
- L'hypertrophie thymique. Anatomie, physiologie, pathologie. (*Journées Médicales Belges*, 1935.)
- DUVOIR (M.), POLLET (L.), GAULTIER (M.) et CHENEBAULT (J.). — Myasthénie avec tumeur du thymus. Mort subite au cours d'une crise dyspnéique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 24, 1939, p. 1.050.)
- EINHORN (N.-H.). — The biological effect of thymus extract (Hanson) on thymectomized rats. (*Endocrinology*, t. XXII, p. 335, 1938.)
- EINHORN et ROWNTREE. — The biologic effects of thymectomy. (*Endocrinology*, t. XX, n° 3, p. 342, mai 1936 et t. XXI, n° 5, p. 659; sept. 1937.)
- The biologic effects of thymus implantation in normal rat. (*Endocrinology*, t. XXII, n° 13, p. 342, mars 1938.)
- ELLIS (W.-B.). — Puberté précoce chez un enfant de sexe féminin. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, t. XXXI, n° 1, pp. 13-14, nov. 1937.)
- EVANS (H.-M.) et SIMPSON (M.-E.). — Reduction of the thymus by gonadotropic hormone. (*Anat. Record*, 1934, t. 60, p. 423.)
- EVANS (H.-M.), MOON (H.-D.), SIMPSON (M.-E.) et LYON (W.-R.). — Atrophy of the thymus of the rat resulting from administration of adrenocorticotrophic hormone. (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, t. XXXVIII, n° 3, p. 419, août 1938.)
- FAELLI (C.). — Sur les adiposités hypercriniques. (*Revue fr. d'Endocrinologie*, 1930, p. 261.)
- FÈVRE (M.) et ECK (R.). — Etude clinique et thérapeutique de l'ectopie testiculaire. (*Annales Médico-chirurgicales*, déc. 1938.)
- FIESSINGER (N.). — Physio-pathologie du thymus. (*Journal des Praticiens*, n° 46, 14 nov. 1936, p. 753.)
- FIRKET et LINBOFF. — Sur l'action des injections intra-péritonéales d'huile de paraffine et de solutions huileuses d'oléate ferreux sur le tissu lymphoïde, le thymus et les séreuses péritonéales. (*C. R. Biologie*, t. 92, p. 754, 1925.)

- FIRKET (J.). — Pycnose thymique et régénération. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCVII, p. 1.818, 1927.)
- FLORENTIN (P.). — Présence d'îlots thymiques dans la parathyroïde du cobaye. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 98, p. 1.359, 1928.)
- Que doit-on penser des intrications tissulaires rencontrées dans la glande thyroïde des mammifères ? (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 109, n° 10, p. 855, 1932.)
- FOSS (H.-L.), HUNT (H.-F.) et MAC MILLAN (R.-M.). — The pathogenesis of crisis and death in hyperthyroidism. (*J. A. M. A.*, 16 sept. 1939, vol. 113, n° 12, p. 1.090.)
- FREUDENBERGER (C.-B.) et BILLETER (O.-A.). — Effect of spaying on body growth and organ weights of albino rat. (*Endocrinology*, t. 19, p. 347, mai-juin 1935.)
- FRIEDLANDER (F.-A.). — Diagnosis and treatment of enlarged thymus. (*Am. Journ. Dis. of Children*, t. 6, pp. 38-56, juillet 1913.)
- FRIEDMAN (L.-J.). — Thymus; more recent findings as to function and therapy. (*Radiology*, t. 20, p. 380, mai 1933.)
- FRONTALI. — Fragilité osseuse congénitale et thymus. (*Riv. di Clin. Pediat.*, t. 18, p. 257, 1920.)
- GAGNIER (L.-A.). — A propos de l'hypertrophie thymique. (*Union Médicale du Canada*, t. 68, n° 3, p. 265, mars 1939.)
- GARLAND (J.). — Some sidelights on thymus vague. (*New England J. Medicine Boston*, 1929, t. 51, p. 104.)
- GAUDIER (H.). — Thymus et maladie de Basedow. (*Bull. et Mém. de l'Académie de Chirurgie*, 7 mars 1934, p. 461.)
- GAUDIER (H.) et DECOULX. — Résultat éloigné (cinq ans), d'une thymectomie pour Basedow. (*Académie de Chirurgie*, séance du 17 mai 1939.)
- GERSON-COHEN. — Thymus. Effects of atrophy of thymus following roentgen irradiation : notes on changes observed on body growth, gonads, pituitary and adrenals. (*Am. J. Roentgen*, t. 39, pp. 263-70, 1938.)
- GERSTENBERGER (H.). — The factor of the position of the diaphragm in X. R. diagnosis of enlarged thymus. (*Am. J. Dis. of Children*, vol. XXI, pp. 534-545, 1921.)
- GÉRARD (P.). — Sur une continuité tissulaire entre thymus et parathyroïde chez l'homme. (*Bull. Académie Méd. de Belgique*, t. VIII, p. 26, janv. 1928.)
- GILBERT-DREYFUS. — Les états adiposo-génitaux et leur traitement. (*Progrès Médical*, n° 52, 24 déc. 1938.)
- GIRAUD (P.), SALMON (M.) et JOUVE (X.). — Hypertrophie du thymus et mort subite chez un enfant de 4 mois. (*Soc. de Pédiatrie*, séance du 17 déc. 1935.)
- GLAESSNER (K.) et HASS (J.). — Moyen d'activer la formation du cal dans les fractures osseuses. (*Presse Médicale*, 1929, n° 11, p. 176.)

- GLANZMANN (E.). — Traitement iodé de l'hypertrophie thymique. (*Schweiz. Mediz. Woch.*, t. 69, p. 1.261, 16 décembre 1939.)
- GLICK (D.) et BISKIND (G.-R.). — The concentration of vitamin C in the thymus in relationship to its histological changes at different stages of development and regression. (*Journ. Biol. Chem.*, 1936, p. 1.141.)
- GOLDNER (J.). — Réaction des thymus. Wahren der Knochenbruche. (*Arch. fur Mikrosk.*, t. CIV, p. 72-87, 1925.)
- GORDON (M.-B.). — Morphological changes in the endocrine glands in Mongolian idiocy with report of two cases. (*Endocrinology*, janv.-fév. 1930.)
- GRANEL (F.). — Les correlations thymo-testiculaires. (*Montpellier Médical*, t. XI, n° 5, p. 203.)
- GREENTHAL (R.-M.). — The incidence of thymus enlargement without symptoms in infants and children. (*Am. Jour. Dis. of Children*, nov. 1922.)
- GREENWOOD (A.-W.) et BLYTH (J.-S.). — Thymus extirpation in the laying-hen. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, t. XXIX, pp. 38-40, octobre 1931.)
- GRÉGOIRE (Ch.). — Contribution expérimentale à l'étude du thymus des mammifères. (*Arch. Intern. de Médecine Expérimentale*, août 1932, p. 513.)
- Recherches sur la symbiose lympho-épithéliale au niveau du thymus des mammifères. (*Arch. de Biologie*, t. 46, p. 717, 1935.)
- GREHAM (H.-C.). — Thymus syndrome in the new-born. (*Oklahoma State Medical American Journal*, t. 29, p. 49, fév. 1936.)
- GROEBELS (F.). — Untersuchungen über den Einfluss des Thymus auf Wachstum und Fruchtbarkeit von Fischen. (*Arch. f. d. Ges. Physiol.*, t. CCXXXV, n° 1, pp. 26-30, 12 nov. 1934.)
- GUDERNATSCH. — The present status of the thymus problem. (*Med. Record*, 4 août 1937, p. 101.)
- GUÉRIN. — L'opothérapie thymique. Etat actuel de nos connaissances. (*Thèse Paris*, 1937.)
- GUILLEMIN (G.-J.). — L'influence du thymus sur le métabolisme phospho-calcique dans les états sclérodermiques. (*Thèse Paris*, 1941.)
- HAMMAR (J.-A.). — On the anastend non existence of the age involution of the thymus gland. (*Endocrinology*, t. XI, p. 18, 1927.)
- HANKE et WIDMANN. — Hyperthymisation et hyperthyroïse expérimentale. (*Deutsch. Zeit. Chirurg.*, 5 nov. 1934, p. 772.)
- HASHIMOTO (E.-I.) et FREUDENBERGER (C.-B.). — Removal of the thymus. Surgical versus roentgen rays extirpation. (*J. A. M. A.*, vol. 112, p. 1.680, 29 avril 1939.)
- HASLEY (C.-K.) et TOMASI (R.-Q. de). — Cinex camera studies of the thymus in infants and children. (*J. Michigan Med. Soc.*, t. 29, p. 25, janv. 1930.)

- HASLEY (C.-K.). — Etude de la mobilité du médiastin chez les enfants avec hypertrophie du thymus. (*Radiology*, vol. XXI, n° 5, p. 477, nov. 1933.)
- Radiology's responsibility in the diagnosis and treatment of thymus hyperplasia. (*J. A. M. A.*, t. CXII, n° 4, pp. 285-89, 28 janv. 1939.)
- HAST (K.). — Thymus hyperplasie bei morbus Addisoni. (*Wien. Klin. Woch.*, 1908, t. 21, p. 1.119.)
- HATAI (S.). — The growth of organs in the albino rats as affected by gonadectomy. (*J. Exp. Zool.*, 1915, t. 18, pp. 1-67.)
- HEDINGER (E.). — Ueber die Kombination von Morbus Addisoni mit Status Lymphaticus. (*Frank. Z. Path.*, 1905, t. 1, p. 527.)
- HENSON (C.-W.). — Thymus gland : its relation to surgical risk. (*New-York State Journal of Medicine*, t. 35, p. 860, 1^{er} septembre 1935.)
- HOCSINGER. — Stridor thymicus infantum. (Vienne, 1904.)
- HOUSSAY (B.-A.) et LASCANO-GONZALEZ (J.-M.). — Le thymus des chiens hypophysoprives. (*C. R. Soc. de Biologie*, t. IV, p. 463, 1934.)
- HOVELACQUE, MONOD (O.) et EVRARD (H.). — Le thymus, in Le Thorax, Anatomie médico-chirurgicale. (Maloine, édit., Paris, 1937.)
- HUBENY (M.-J.). — Roentgen diagnosis and treatment of persistent thymus. (*Radiology*, t. 18, p. 285, fév. 1932.)
- HYMANSON (A.). — Status thymico-lymphaticus. (*Arch. of Pediatrics*, t. 45, 1928, p. 592.)
- INGLE (D.-J.). — Atrophy of the thymus in normal and hypophysectomized rat following administration of cortine. (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, t. XXXVIII, n° 4, p. 443, mai 1938.)
- ISAACSON (M.). — Les tumeurs et autres anomalies du thymus dans la myasthénie. (*Thèse Paris*, 1938.)
- JAFFE (H.-L.). — The influence of the suprarenal gland on the thymus. Regeneration of the thymus following double suprarenalectomy in the rat. (*J. of Exp. Med.*, 1934, t. 40, p. 325, p. 620.)
- JOLLY (J.). — Involution aiguë du thymus produite par une injection d'alcool. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCIII, p. 478, 1925.)
- JOLLY (J.) et LIEURE (C.). — Influence de la castration sur l'involution du thymus. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CII, p. 762, 1929.)
- Influence de la gestation sur le thymus. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CIV, p. 451, 1930.)
- Cryptorchidie expérimentale et température. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. GXVII, p. 335, 1934.)
- JUMON (H.). — Introduction à l'étude de l'endocrinologie : le thymus. (*Bulletin Médical*, n° 51, 1939, p. 845.)
- JUNG (M.-A.-C.). — Contribution à l'étude clinique et endocrinologique de l'obésité prépubertaire. (*Thèse de Strasbourg*, 1939.)

- KAYEM (H.). — Contribution à l'étude de l'hypertrophie du thymus. Mort subite et apoplexie thymique. (*Thèse Paris*, 1936.)
- KENNEDY (R.-L.-J.) et NEW (G.-B.). — Chronic stridor in childhood. (*J. A. M. A.*, 1931, t. 96, p. 1.287.)
- KEPLER. — Polyglandular dyscrasias. Report of four cases. (*Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, t. 9, p. 169, 1934.)
- KINUSAGA (S.). — Functions of the cortex and the medulla of the thymus, especially their relations to the sexual glands. (*The Keijo J. of Medicine*, vol. 1, n° 1, 28 fév. 1930.)
- KLEIN (F.). — Ueber den Einfluss von Schwangerenharn und Prolan auf die Meerschwinchen Thymus. (*Klin. Woch.*, t. XV, n° 11, p. 371, 14 mars 1936.)
- Thymus und Schwangerschaft. (*Klin. Woch.*, t. XV, n° 40, p. 1.443, 3 oct. 1936.)
- KLOSE et VOGT. — Klinik und Biologie der Thymusdrüse. (Tubingen, 1910.)
- KRIZENECKY (J.). — Recherches sur l'antagonisme du thymus et du corps thyroïde au point de vue de leur influence sur le poids du corps. (*C. R. Soc. de Biologie*, t. XCVIII, p. 1.031, 1928.)
- LAFON (M.). — Action of Hanson's thymus extract on mouse. (*J. Exper. Biol.*, t. 13, p. 140, avril 1936.)
- LA GRUTTA (L.) et AVELLONE (L.). — Influenza di un estratto timico sulla sopravvivenza degli animali bilateralmente surrenalectomizzati. (*Riv. Pat. Sper.*, t. XI, p. 201, 1933.)
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Morphologie poutine et hyperthyrie. (*Journal de Médecine de Paris*, 16 avril 1931, p. 358.)
- LAMY (M.). — La silhouette radiologique des gros thymus. (*Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, t. 34, p. 145, 16 mars 1936.)
- LANGLOIS (M.) et THIBAudeau (R.). — Phlegmon du thymus. (*Bull. et M. de la Soc. de Pédiatrie de Paris*, t. 35, p. 261, 20 avril 1937.)
- LANSON (H.), HELLER (C.-G.) et SEVERINGHAUS (E.-L.). — The effect of graded doses of oestrin upon the pituitary, adrenal and thymus weights of mature ovariectomized rats. (*Endocrinology*, vol. 21, p. 735, 1937.)
- LANZARINI. — Forme grave d'ostéopsathyrose infantile associée à une sclérose du thymus. (*Riv. Clin. di Pediat.*, août 1916.)
- LAROCHE (Guy). — La puberté. (Masson et C^{ie}, édit., 1938.)
- LARSON (E.) et FISHER (N.-F.). — Effects of thymus, muscle and pituitary extract on normal and thyroparathyroidectomized dogs. (*Am. Journ. Physiol.*, t. LXXXIV, p. 330, 1928.)
- LATTERI (S.). — Influenza del tima sulla prole. (*Ann. Clin. Med. e Med. Speriment.*, t. XIII, pp. 300-324, 15 nov. 1923.)
- LAUBRY (Ch.), COTTENOT (P.), ROUTIER et HEIM DE BALSAC. — Radiologie clinique du cœur et des gros vaisseaux. (Masson, édit., 1939.)

- LAWLESS (J.-J.). — Castration in rat with and without removal of epididymis. (*Anatomic Record*, t. 66, p. 455, 25 nov. 1936.)
- LEADINGHAM (R.-S.). — Status lymphaticus. (*Medical Journal and Record*, Sept. 1926, p. 345.)
- LEBLOND (C.-P.) et SEGAL (G.). — Réactions d'alarme produites par l'action des Rayons X sur l'abdomen chez le rat. (*C. R. Soc. de Biol., Soc. de Biol.*, t. CXXIX, n° 32, pp. 838-40, 1938.)
- Action des toxiques sur le thymus de l'animal sans surrénale. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CXXIX, n° 32, pp. 838-40, 1938.)
- LEBLOND (C.-P.). — Le syndrome non spécifique (réaction d'alarme de Selye). (*Annales d'Endocrinologie*, t. 1, n° 2, 1939, p. 179.)
- LEITES (S.). — Die endokrinen Drüsen und der Blutkalk. (*Biochem. Ztsch.*, t. 150, p. 183, 1924.)
- LENORMANT (Ch.). — Thymectomie dans le goitre exophtalmique. (*Presse Médicale*, 14 fév. 1914.)
- LEREBOULLET (P.). — Rôle du thymus dans la croissance et l'évolution génitale. (*Bruxelles Médical*, décembre 1935.)
- Rôle du thymus dans l'évolution génitale. (*La Pédiatrie Pratique*, 15 mars 1936, p. 9.)
- LEREBOULLET (P.) et GOURNAY (J.-J.). — Action des extraits thymiques sur le développement des organes génitaux. (*Soc. de Pédiatrie*, 5 juillet 1927.)
- LEREBOULLET (P.) et ODINET (J.). — Les fonctions du thymus. (*Paris Médical*, 1935, n° 23, p. 537.)
- Les hormones du thymus. (Les régulations hormonales. *Journées Médicales de Paris*, 1937.)
- LERICHE (R.) et JUNG (A.). — Dix thymectomies pour troubles de croissance, maladies osseuses et articulaires; pour sclérodermie. (*Mém. de l'Académie de Chirurgie*, t. 65, n° 8, 1^{er} mars 1939.)
- Thymectomie dans un cas de myasthénie. (*Mém. de l'Académie de Chirurgie*, t. 65, n° 8, p. 334, 1939.)
- LEROUX (R.), MARANON (G.), RICHET (Ch.), et PERGOLA (A.). — Tétanie de l'adulte et persistance du thymus. (*Annales d'Endocrinologie*, t. 1, n° 2, p. 152, 1939.)
- LESNÉ (Ed.), RICHARD et LIÈVRE. — Image radiographique d'hypertrophie du thymus sans hypertrophie anatomique. (*Bull. de la Pédiatrie*, t. 29, p. 96, 24 février 1931.)
- LEWIS et FRIEDMAN (J.). — Le thymus : acquisitions récentes sur sa fonction et son irradiation thérapeutique. (*Radiology*, vol. XX, n° 3, mai 1933, p. 380.)
- LEYTON (O.). — Multiglandular disease. (*The Lancet*, t. 1, p. 1.221, juin 1934.)
- LIEURE et BONCIEU. — Recherches sur l'histogenèse du thymus. (*C. R. Soc. de Biologie*, t. CVI, p. 644, 1931.)

- LUCIEN et PARISOT. — Variations pondérales consécutives à la thymectomie chez le lapin. (*C. R. Soc. de Biologie*, t. LXV, p. 291, 1908.)
— Modification du poids de la thyroïde après thymectomie. (*Soc. de Biologie*, t. LXVI, p. 406, 1909.)
- MACIOTTA. — Considérations sur un cas de fragilité osseuse congénitale. (*Studio Sassereti Sene II*, 1928, fasc. 5, p. 397.)
- MAC LEAN (A.-B.) et SULLIVAN (R.-C.). — Blood sugar in status thymico-lymphaticus. (*Am. J. Med. Sc.*, t. 171, p. 659, mai 1926.)
- MANDELSTAMM. — De l'action possible du thymus sur les organes génitaux. (*Thèse Paris*, 1927.)
- MARCHAL (G.), BRUN (C.) et GRUPPER. — Hypertrophie du thymus. Leucémie monocyttaire aiguë. (*Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris*, 24 déc. 1934, n° 34, pp. 1.715-1.721.)
- MARFAN (A.-B.). — La mort subite et imprévue chez les enfants du premier âge et en particulier la mort dite thymique. (*Paris Médical*, t. XII, p. 409, 4 nov. 1922.)
- MARGOLIS (H.-M.). — Thymus gland in lymphatic leucemia. (*Arch. of Pathol. Chicago*, t. 9, p. 1.015, mai 1930.)
— Possible significance of the thymus gland in the syndrome of hyperthyroidism. (*Annals of Internal Medicine*, t. 4, p. 1.112, 1931.)
- MARIE (Pierre). — Sur la reviviscence du thymus dans certaines affections présentant des altérations du corps thyroïde ou de quelques autres glandes vasculaires sanguines. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 136, 1893.)
- MARINE (D.), MANLEY (O.-T.) et BAUMANN (E.-J.). — The influence of thyroidectomy, gonadectomy, suprarenalectomy and splenectomy on the thymus gland of rabbits. (*J. of Exp. Medicine*, 1924, t. 40, p. 429.)
- MARMOSTON-GOTTESMAN et JAFFE. — Compensatory hypertrophy of the thymus gland in the rat. (*Journ. of Exp. Medic.*, t. XLI, p. 413, sept. 1925.)
- MAROTTA (R.). — Sul significato dei corpuscoli di Hassall. Ricerche histologiche e microchimiche. (*Folia Médica*, p. 1.407, 30 oct. 1930.)
- MARTINETTI. — Influenza del timo sul contenuto fosforico del sangue. (*Riv. di Clin. Ped. Firenze*, vol. XXXI, fasc. 2, 1933.)
- MARZA (E.), MARZA (B.) et ZAHARIA (N.). — Le thymus et l'hérédité thyroïdienne. (*Bull. Sec. d'Endoc. de la Soc. Roum. de Neurologie*, n° 9, p. 259, 1937.)
- MATTEI. — Glandes à sécrétion interne et athrepsie. (*XVII^e Congrès fr. de Méd. de Bordeaux*, 1923.)
- MAUGHAM (G.-H.). — Some effects of thymus removal in chickens (*Am. J. Physiology*, t. CXX, n° 3, p. 319, 1938.)
- MESSINI (M.). — Blutzucker und Thymus. (*Arch. f. Exp. Path. und Pharm.*, t. CLXI, p. 247, 1931.)

- MITCHELL (A.-G.) et WARCKANY (J.). — The problem of the thymus in children. (*J. A. M. A.*, vol. 112, n° 4, p. 283.)
- MONCRIEFF (A.). — Enlargement of the thymus in infants with special reference to clinical evidence of so-called status thymico-lymphaticus. (*Proc. Soc. Med.*, t. 31, pp. 27-34, mars 1938.)
- MYAGAWA et WADA. — Influence of the constituents of thymus gland cells on the growth of young organism. (*Japon Medical World, Tokio*, n° 5, p. 275, 1925.)
- MOORE (C.-R.). — Growth of gonadectomized male and female rats. (*J. Exp. Zool.*, 1919, t. 28, pp. 459-67.)
- MOREL (J.) et GINESTE (P.-J.). — Modifications histologiques du thymus sous l'influence de l'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse. (*C. R. Ass. des Anat.*, 32^e réunion, Marseille, 1937, p. 810.)
- Action des implantations répétées de thyroïde, de thymus et de cortico-surrénale sur la thyroïde du jeune lapin. (*C. R. Soc. de Biologie*, t. CXXX, p. 465, 1939.)
- MORGAN (E.-A.) et BROWN (A.). — Cyanosis of the new-born. (*J. A. M. A.*, vol. 105, n° 14, p. 1.085, 5 octobre 1935.)
- MORO (E.). — Physiologische und pathologische Besengung des thymo-lymphatischen System. (*Klin. Woch.*, t. 9, 22 nov. 1930, pp. 2.185-2.189.)
- MOURA-CAMPOS (de). — Action du thymus et de la thyroïde sur l'accroissement, la métamorphose, le métabolisme des larves de batraciens. (*O Hospital*, mai 1937, t. XI, n° 3, pp. 521-531.)
- MOURIQUAND et REGNIER. — Accidents d'origine thymique : hoquet, spasme glottique, mort brusque. (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 7 juin 1921.)
- MOURIQUAND et BERNHEIM. — Le rôle physiologique et pathologique du système thymo-lymphatique. (2^e Congrès international de Pédiatrie, Stockholm, 1930.)
- Sur le diagnostic de l'hypertrophie du thymus. (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, mars 1931.)
- Hypertrophie du thymus et état thymo-lymphatique. (*La Prat. Médicale Illustrée*, 1932, Doin, édit.)
- Diagnostic de l'hypertrophie du thymus chez le nourrisson. (*Paris Médical*, 5 nov. 1932, p. 372.)
- MOURIQUAND (G.). — La puberté devant les hormones et les vitamines. (*Journal Méd. Franç.*, janvier 1939, t. XXVII, n° 7, pp. 3-13.)
- NEW (G.-B.). — Congenital obstruction of the larynx and pharynx. (*J. A. M. A.*, t. 81, 4 sept. 1923, p. 363.)
- NITSCKE (A.). — Darstellung zweier Wirksamer und spezifischer Thymus Substanzen, ihr Einfluss auf Kalk und Phosphat Gehalt des Kaninchenserums. (*Zent. f. Exp. Med.*, 1929, t. 65, p. 637.)

- NITZESCO (I.) et BRATIANO (S.). — Les effets de fortes doses de vitamine D sur la structure histologique des glandes à sécrétions internes. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CXXI, p. 1533, 1936.)
- NITZESCO (I.) et BENETATO (G.). — Sur la physiologie du thymus; action des extraits thymiques sur le calcium et le phosphore du sang. Antagonisme entre ces extraits et le parathormone. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CXI, p. 339, 1932.)
- NOBACK (G.-J.). — A contribution to the topographic anatomy of the thymus gland with particular reference to its changes at birth and in the period of the new-born. (*Am. J. Dis. of Children*, août 1921, t. 22, p. 120.)
- NOBÉCOURT (P.). — Les obésités endocriniennes. (*Traité de Médecine des Enfants*, p. 238. (Masson, édit., 1934.)
- Clinique médicale des enfants : troubles de la nutrition et de la croissance. (Masson et C^{ie}, édit., 1926.)
- Sur l'obésité des enfants. (*Journal de Médecine de Paris*, 16 avril 1931, p. 355.)
- Le syndrome de Babinski-Frôlich. (*Le Concours Médical*, 21 avril 1935.)
- NOBÉCOURT (P.) et BOULANGER-PILLET. — Les morts subites ou imprévues chez le nourrisson. (6^e Congrès des Pédiâtres de Langue Française, Paris, 1929.)
- ELSNITZ (D'). — Les signes cliniques de l'hypertrophie du thymus. (*Congrès de l'Assoc. Franç. de Pédiatrie*, Paris, 1910.)
- OMBRÉDANNE et ARMINGEAT. — Le syndrome pâleur-hyperthermie des nourrissons opérés. (6^e Congrès des Pédiâtres de Langue française, Paris, 1929.)
- ORNSTEIN (I.) et LUCINESCO (E.). — Métabolisme lipoidique et thymus. (*Bull. Soc. d'Endocrin. de la Soc. Roum. de Neurologie*, n° 9, 1937, p. 261.)
- Ablation du thymus et calcémie. (*C. R. Biologie*, t. CXXVII, p. 1.039, 1938.)
- PALTAUF (A.). — Ueber die Beziehungen des Thymus zum plotzlichen Tod. (*Wien. Klin. Woch.*, t. 2, pp. 877, 1889, et t. 3, pp. 172, 1890.)
- PANCOAST (H.-K.). — Roentgenology of the thymus in infancy. (*Am. Journal of the Med. Science*, déc. 1930, p. 745.)
- PAPPENHEIMER (A.). — A contribution to the normal and pathologic histology of the thymus gland. (*J. Medical Research*, 1910, t. 22, p. 1.)
- Further studies on the histogenesis of the thymus. (*Am. J. of Anat.*, 1913, t. 14, p. 299.)
- PARHON (C.-I.) et CAHANE (M.). — Sur la teneur en eau du tissu musculaire et de certains organes chez les animaux hyperthymisés et après l'ablation du thymus chez le cobaye. (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCXV, p. 795, 1926.)

- L'influence de la thymectomie et de cette dernière associée au traitement thyroïdien sur les gonades des oiseaux. (*Bull. Sec. d'Endocrin. de la Soc. Roum. de Neurologie*, n° 9, p. 236, 1937.)
- Influence des injections d'extraits thymiques sur le glycogène hépatique. (*Bull. Sec. d'Endocrin. de la Soc. Roum. de Neurologie*, n° 9, 1937, p. 269.)
- Considérations sur les variations morphologiques du thymus chez les rats surrénalectomisés. (*Bull. Sec. d'Endocr. de la Soc. Roum. de Neurologie*, n° 9, 1937, p. 270.)
- Recherches sur le glycogène hépatique chez les oiseaux ethymés, et hyperthyroïdés et ethymés. (*Bull. Sec. d'Endocr. de la Soc. Roum. de Neurologie*, n° 6, 1938, p. 181.)
- Recherches expérimentales concernant l'action du traitement thymique sur la croissance. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1931, p. 756.)
- PARHON (C.-I.), PARHON (C.) et MARZA (E.). — Action de la thymectomie unilatérale seule ou combinée avec la splénectomie ou la castration ou les deux à la fois sur la structure du lobe thymique resté en place chez le cobaye. (*Bull. Secr. d'Endocr. de la Soc. Roum. de Neurologie*, n° 9, 1937, p. 254.)
- PARHON (C.-I.) et WERNER (G.). — Recherches sur quelques constituants chimiques du sang chez les animaux injectés avec un extrait de thymus. (*C. R. Soc. de Biologie*, t. II, p. 710, 1936.)
- PARISOT et SIMONET. — Effets physiopathologiques des extraits de thymus. Rôle de la protéotoxine. (*C. R. Biol.*, t. XCIV, p. 678, 1926.)
- PARK et MAC CLURE. — The result of thymus extirpation in the dog. (*Am. J. Dis. of Children*, nov. 1919.)
- PATON et GOODAL. — Contribution to the physiology of the thymus. (*Journal of Physiology*, vol. XXV et XXVI, 1904.)
- PÉCHOUX. — L'état thymo-lymphatique et la mort subite. Etude clinique, étiologique, expérimentale et médico-légale. (*Thèse Lyon*, 1933.)
- PÉHU (M.). — Essai de délimitation du rôle pathologique attribué à l'hypertrophie thymique. (*Gazette Médicale du Centre*, 1932, n° 20, p. 794.)
- PENDE (N.). — Un traitement nouveau des arrêts de développement sexuel chez les adolescents. (*Société de Médecine de Paris*, séance du 4 nov. 1938.)
- Hyperthymisme et anomalies génitales chez les garçons. Irradiation du thymus. (*Deutsch. Med. Woch.*, 10 février 1939, t. LXV, n° 6, pp. 210-24.)
- PEREIRAS (R.) et CASTELLANOS (A.). — Le diagnostic des formes atypiques d'hypertrophie du thymus par le pneumo médiastin antérieur. (*Arch. de Medicina Inf.*, vol. 7, n° 3, 1938, pp. 327-379.)
- PERKINS (C.-W.). — Studies of thymus with roentgen findings. (*Am. J. of Roentgenology*, t. 21, p. 256, mars 1929.)

- PERLEY (A.-E.). — Hyperplasia of thymus gland in infants. (*Iowa State Med. Soc. J.*, t. 26, p. 74, 1^{er} fév. 1933.)
- PESQUE. — Sur un aspect de l'histophysiologie thymique. (*La Pratique Méd. Française*, fév. 1934.)
- PETERSON (R.) et MILLER (N.-F.). — Thymus of new-born and its significance to the obstetrician. (*J. A. M. A.*, 1924, t. 83, p. 234.)
- PICADO (C.) et ROTTER (W.). — Précipitines naturelles antithymiques et antigonadiques du sérum de cobaye en relation avec l'évolution des glandes respectives. (*Revue Fr. d'Endocrinologie*, juin 1937, t. XV, n° 3, p. 173-194.)
- PIERRET et CHRISTIAENS. — Nouveau cas d'hypertrophie thymique au cours d'une leucémie. (*Soc. de Médecine du Nord*, séance du 25 novembre 1931.)
- PIERRET (R.), CHRISTIAENS (L.) et POPOFF. — L'hypertrophie du thymus au cours de la leucémie aiguë de l'enfant. (*Archives de Médecine des Enfants*, 1939, n° 1.)
- PODLASKY (H.-B.) et KOHN (S.-T.). — Thymic shadows of new-born infants. (*Am. J. Dis. of Children*, avril 1930.)
- POLI (A.). — Timo e medollare surrenale sulla regolazione del tasso co-lesterinico nel sangue. (*Arch. Fa. Sper. Sc.*, t. LIV, pp. 49-54, 15 mai 1932.)
- POUSSEP. — De l'action de la thymectomie sur l'organisme en général et les glandes à sécrétion interne, en particulier l'épiphyse et l'hypophyse. (*Folia neuro-pathol. Esthoniae*, 1924, t. II, F. 1.)
- PUDZU-DONEDDU (F.). — L'influenza della stimizzazione sulla attività genetica e sulla pole. (*Riv. Ital. di Ginec.*, t. 17, pp. 1-31, septembre 1934.)
- QUATREBEUFS (H.). — Contribution à l'étude des états adiposo-hypogénitaux de la grande enfance, et leur traitement chez les garçons. (*Thèse Paris*, 1939.)
- REISS (M.), WINTER (K.-A.), et HALPERN (N.). — Ueber der Einfluss von Thymus und Miltzextrakten auf den Kalkstoffwechsel. (*Endokrinologie*, 5 oct. 1929, p. 230.)
- RICHEL (Ch.), MARANON (G.), PERGOLA (A.) et GRAS (G.). — Les syndromes spléno et thymo-musculaires. (*Bull. Sect. Endoc. Soc. Roum. de Neurologie* 1938, t. 4-5, p. 91.)
- RIDDLE (O.). — Studies on the physiology of reproduction in birds. XIX : A hitherto unknown function of the thymus. (*Am. J. Physiol.*, LXVIII, pp. 557-580, 1^{er} mai 1924.)
- RIDDLE (O.) et FREY. — The growth and age involution of the thymus on male and female pigeons. (*Am. J. Physiology*, t. LXXI, p. 413, 1^{er} janv. 1925.)
- RIDDLE (O.) et KRIZENECKY. — Influence de l'ablation du thymus et de la bourse de Fabricius sur l'accroissement du corps, la maturité

- sexuelle, la reproduction et le métabolisme basal chez le Pigeon. (*Pred. Biol. Spolic. Brno*, 1931.)
- RIVOIRE (R.) et BERMOND (A.). — Le test du glutathion dans l'hyperthyroïdie. (*Revue de Biologie appliquée*, n° 10, sept. 1938.)
- ROBOZ (P.). — Sur le traitement de l'athrepsie. (*Orvosi Hetilap*, 27 avril 1935, p. 467.)
- RØELANDTS et WAELE. — Antagonisme entre thymus et thyroïde. (*Annales de Physiologie et Physicoch. Biol.*, 1936, t. 12, pp. 784-86.)
- ROGÉ. — Endocrinologie du thymus. (*Gazette Médicale de France et des Pays de Langue Française*, t. 46, n° 9, p. 525.)
- ROGER. (H.). — L'intersexualité et les chromosomes. (*Presse Médicale*, 1940, n° 79, p. 816.)
- ROMIEU (M.). — Valeur morphologique et rôle physiologique du thymus. (*Marseille Médical*, 1932, n° 34.)
- RONDISVALLE (A.). — Le modificazioni istologiche del timo di conigli im-
puberi. (*Arch. Ost. e gin.*, nov. 1930, p. 643.)
- ROWNTREE (L.-G.), CLARK (J.-H.) et HANSON (A.-M.). — Biologic ef-
fects of thymus extract. (Hanson). (*Arch. of Int. Medicine*, juin
1935, vol. 56, pp. 1-29.)
- RUDISILL (H.). — Roentgenographic thymic interprétation as compared
to post mortem finding. (*Arch. of Pediatrics*, mars 1932, t. 49,
p. 178.)
- RUGGERI (E.). — Osteopsatirosi idiopatica. (*La Pediatria*, 15 oct. 1920.)
- SAINTON (P.). — L'hypertrophie du thymus et sa signification patholo-
gique chez l'adulte. (*Gazette Médicale de France*, 1930, n° 12,
p. 303.)
- SALAZAR DE SOUZA (C.). — O estado actual do problema do timus. (*Lisboa Medica*, 1932.)
- SALVADORI (G.). — Riserche sui rapporti funzionali gra timo e tonsillo
palatino. (*Arch. It. di O. R. L.*, janv. 1925.)
- SANDBERG (M.), PERLA (D.) et MOLLY (O.-M.). — Metabolism of nitro-
gen, calcium, magnesium and phosphorus in thymectomized rats.
(*Proc. Soc. Exp. Biol.*, t. XXXIX, n° 1, p. 119, oct. 1938.)
- SANDER-PLOSSMANN (P.). — Zum Basedow-Thymus Problem. (*Deutsch.
Zeits. f. Chir.*, vol. 252, n° 4-6, 9 août 1939, p. 257.)
- SARASIN (R.). — Au sujet du diagnostic et du traitement de l'hypertro-
phie thymique chez le nouveau-né; 20 observations. (*Rev. Fr. de
Pédiatrie*, 1932, p. 483.)
- SCHAEFFER (N.-K.), ZIEGLER (W.-M.) et ROWNTREE (L.-G.). — Certain
iodine reducing substances of thymus extract. (*Endocrinology*,
t. XXIII, n° 5, p. 593, nov. 1938.)
- SCHNEIDER (M.) et NITSCHKE (A.). — L'influence d'extrait de thymus
et de rate standardisée sur le métabolisme de base. (*Klin. Woch.*,
t. IX, p. 1489, 9 avril 1930.)

- SCHOCKAERT (J.). — Action spécifique des extraits préhypophysaires de bœuf sur le poids du thymus du jeune canard. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CV, p. 226, 1930.)
- SÉANCES CONSACRÉES A L'ÉTUDE DE LA PUBERTÉ. — (*Bull. Soc. de Pédiatrie de Paris*, 1937, n° 7, p. 457.)
- SECORD (E.-W.), WILDER (R.-M.) et HENDERSON (M.-S.). — Ostéogenis imperfecta tarda (Osteosathyrosis) treated by thymus extract (Hanson.) (*Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, t. 11, pp. 1-5, 1936.)
- SELYE. — La réaction d'alarme. (*Endocrinology*, 1937, t. 21, p. 169, et *Arch. Internat. Pharma. Therap.*, t. 60, 1938, p. 259.)
- SENDRAIL (M.), LASSON (J.) et ROLIER-BOUDON. — Les troubles du développement en pathologie splénique. (*Revue Méd. Chir. des maladies du foie*, mars-avril 1939, t. XIV, n° 2, pp. 84-100.)
- SHAER. — Thymushyperplasie. (*Franck. Zeit. für Path.*, t. 44, n° 3, p. 439, 1933.)
- SHAY, GERSON-COHEN, FELS et MEDANZE. — Le thymus. Etude de quelques variations dans les gonades et la pituitaire consécutives à sa destruction par irradiation roentgenienne. (*J. A. M. A.*, vol. 112, n° 4, p. 29, 1939.)
- SHELLSHEAR. — The thymus gland in the Chinese. (*China. Med. J.*, Shanghai, août 1924.)
- SIMIAN (J.). — Un cas de syndrome thymico-hypophysaire. (*Bull. Sect. Endoc. Soc. Roumaine de Neurologie*, mai 1936, p. 204.)
- SOLI (V.). — Contribuzione alla funzione del timo nel pollo. (*Mem. Roy. Ac. Sc., Modena*, 1909.)
- SPOLVERINI (L.-M.). — Contributo all trattamento radioterapico dell'ipertrophia del timo. (*Riv. di Clin. Ped.*, sept. 1921.)
- STAR (P.). — An unusual case of Addison disease. Sudden death. Remarks. (*The Lancet*, 1895, t. 1, p. 284.)
- STEFKO. — Les modifications des glandes à sécrétion interne à la suite d'une alimentation insuffisante chez l'homme. (*Revue Fr. d'Endocrinologie*, t. VI, n° 2, avril 1928, p. 103.)
- STORDEUR et FRANÇOIS. — Un cas de thymus persistant et fortement hypertrophié compliquant une maladie de Basedow. (*Journal de Méd. de Bruxelles*, 1908, p. 367.)
- TAFER (S.). — Produits contenus dans le thymus et le foie du fœtus freinant la fonction utérine. (*Arch. f. Gyn.*, 17 janv. 1939, t. CLXVIII, n° 1, pp. 169-77.)
- TAKAO (T.). — Zur Frage des antagonistischen Verhaltens von Thymus und Thyroïdia. (*Arch. Ges. Physiol.*, t. CCXIII, pp. 192-97, juillet 1926.)
- TISLOWITZ (R.) et CHODKOWSKA (S.). — Influence des extraits de thymus sur le poids du lapin et le poids de ses glandes surrénales. (*C. R. Soc. de Biologie*, t. CXXII, p. 841, 1936.)

- TURNER (K.). — Ueber den Einfluss von Thymus Extracten auf die Leistungsfähigkeit und Ernundbarkeit des Sangetiermuskels. (*Arch. Ges. Physiol.*, t. CCII, p. 444, 1924.)
- TURPIN (R.). — Contribution à l'étude des fonctions du thymus. (*Union Médicale du Canada*, t. 68, n° 7, p. 705.)
- Les relations du thymus avec la croissance. (*Presse Médicale*, 5 avril 1941.)
- TURPIN (R.), CHASSAGNE (P.) et LEFEBVRE (J.). — La mégalthymie prépubertaire. Etude planigraphique du thymus au cours de la croissance. (*Annales d'Endocrinologie*, t. 1, n° 4, 1939-40, p. 358.)
- Thymus et anomalies de croissance (pour paraître dans la *Presse Médicale*.)
- TURPIN (R.) et MAY (R.-M.). — Les effets de la thymectomie sur la croissance. 1^{re} note : Etude de rats albinos thymectomisés un mois après leur naissance. (*C. R. Soc. de Biol.* t. CXXXIV, p. 185, 1^{er} juin 1940.)
- TURPIN (R.), MAY (R.-M.) et VALLETA (J.). — Les effets de la thymectomie sur la croissance : 2^e note : Etude de rats albinos issus de plusieurs générations d'ascendants thymectomisés. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1^{er} juin 1940, t. CXXXIV, p. 187.)
- TURPIN (R.), SERANE (J.) et VALLETA (J.). — De l'influence de la thymectomie sur le glutathion du rat albinos. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CXXVII, n° 2, p. 96, 1938.)
- TURPIN (R.) et VALLETA (J.). — Les effets de la thymectomie sur la croissance : 3^e note : Etude de la fécondité de couples de rats albinos thymectomisés. (*C. R. Soc. de Biol.*) (Sous presse.)
- TURQUÉTY (R.). — L'hypertrophie cardiaque essentielle du nourrisson. (*Gazette Médicale de France*, t. 43, n° 4, p. 153, 15 fév. 1936.)
- UHLENHUTH (E.). — Further proof of existence of specific tetany. Producing substance in the thymus gland. (*Jour. Gen. Physiol.*, sept. 1918.)
- VIALLET (Ch.) et MARCHIONI (R.). — A propos de deux nouveaux cas d'hypertrophie du thymus. (*Bull. et Mém. de la Soc. de Radiologie Méd. de France*, vol. 23, 1935, p. 445.)
- WALDBOTT — Thymus death. (*Am. J. Dis. of Children*, t. 47, p. 41, janvier 1934.)
- WAHL (H.-R.), et WALTHALL (D.). — Thymus apoplexy. (*Am. J. Dis. of Children*, juillet 1922.)
- WATRIN (J.) et FLORENTIN (P.). — Etude des glandes endocrines après implantation de lobe antérieur d'hypophyse chez la femelle impubère. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CX, p. 1.161, 1932.)
- WEILL-HALLÉ (B.) et DREYFUS-SÉE (G.). — Stridor congénital traité par thymectomie. (*Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, séance du 19 janv. 1926, t. 24, p. 15.)

- WEISE. — Neue Ergebnisse der Normal Morphologischen Thymusforschung. (*Deutsch. Med. Wos.*, t. 65, n° 33, 18 août 1939, p. 1.310.)
- WELTI (H.). — Traitement chirurgical de la maladie de Basedow chez l'enfant. (*Mém. Ac. de Chir.*, 17 nov. 1937, t. LXIII, n° 30, pp. 1.229-41.)
- WEYMEERSCH. — Lésions du thymus obtenues à la suite d'injections d'un sérum thymotoxique. (*Bull. Soc. Roy. des Sc. Nat. et Méd. de Bruxelles*, n° 10, 1908.)
- WIESEL (J.). — The anatomy, physiology and pathology of the chromaffin system with special reference to Addison's disease and status thymicus. (*International Clin.*, 1905, p. 288.)
- WINNIWARTER (DE). — Le thymus est-il un organe lymphoïde ? (*Bull. d'Histologie appliquée*, t. 1, janv. 1924, pp. 11-25.)
- Influence de la gestation sur les îlots thymiques du corps thyroïde. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCV, p. 1.445, 1926.)
- Origine des thymocytes. (*Bull. de l'Ac. Roy. de Méd. de Belgique*, 1933, p. 218.)
- WOOD (F.-C.). — Radium and Roentgen Ray-therapy. (*J. A. M. A.*, vol. 92, p. 895, 16 mars 1929.)
- WORMS (G.) et KLOTZ (H.-P.). — Le thymus au cours de quelques intoxications chroniques. (*Annales d'Anatomie Pathologique*, t. XI, janv. 1934, p. 1.)
- Le thymus au cours de quelques infections. (*Annales de Médecine*, 1934, p. 17, t. 36.)
- Les notions récentes sur la physiologie du thymus. (*Gazette des Hôp.*, 1936, n° 50, p. 901.)
- Le rôle physiologique et physiopathologique du thymus. (*Biologie Médicale*, 1937, n° 4.)
- YOSHITOMI (K.). — Ein Beitrag zur Kemiteriss der Blutbild angstalbigkeit des Thymus. (*J. of. Orient. Med.*, 1928, t. IX, n° 5, p. 65.)
- YOUNG (M.) et TURNBULL (H.-M.). — Analysis of the data collected by the status lymphaticus investigation comittee. (*J. Path. and Bact.*, t. 34, p. 213-58, mars 1931.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE I. — Données anatomiques, histologiques et embryogéniques..	13
I. - DONNÉES ANATOMIQUES	13
II. - DONNÉES HISTOLOGIQUES	17
III. - DONNÉES EMBRYOGÉNÉTIQUES	20
CHAPITRE II. — Physiologie expérimentale du thymus	24
I. - EFFETS DE LA SUPPRESSION FONCTIONNELLE DU THYMUS	24
II. - EFFETS DE L'HYPERTIMISATION	36
CHAPITRE III. — Physiopathologie clinique du thymus	51
I. - LES MÉTHODES D'EXPLORATION	51
II. - LE THYMUS DU JEUNE ENFANT	57
A) L'hypertrophie thymique du nourrisson.....	57
B) Les atrophies thymiques de la première enfance	68
C) Le rôle du thymus dans l'état thymo-lymphatique et la mort subite	71
III. - LE THYMUS AU COURS DE LA CROISSANCE ET A LA PUBERTÉ	76
A) Evolution physiologique	76
B) Le thymus des enfants hypotrophiques	91
C) Le thymus au cours des évolutions pubertaires anormales	97
IV. - LE THYMUS AU COURS DES ÉTATS LEUCÉMIQUES	107
V. - MYASTHÉNIE ET THYMUS	111

CHAPITRE IV. — Relations fonctionnelles des glandes endocrines et du thymus	117
I. - THYMUS ET THYROÏDE	117
II. - THYMUS ET PARATHYROIDES	128
III. - THYMUS ET SURRÉNALES	131
IV. - THYMUS ET GLANDES GÉNITALES	136
V. - THYMUS ET HYPOPHYSE	141
VI. - SYNERGIES THYMIQUES DOUTEUSES OU MAL CONNUES	145
CHAPITRE V. — Nature du thymus	147
a) LE THYMUS, ORGANE LYMPHOÏDE	147
b) LE THYMUS, ORGANE DE RÉSERVE	149
c) LE THYMUS, GLANDE ENDOCRINE	151
CONCLUSIONS	155
BIBLIOGRAPHIE	159